

博士學位論文

2013

がん領域における医薬品適正使用に関する研究

Proper use of medicines in cancer care

福岡大学大学院 薬学研究科 博士課程後期

薬学専攻 臨床疾患薬理学専修

林 稔展

目次

序章.....	1
第1章 医薬品の安定供給と安全管理.....	4
第1節 イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン®)による放射免疫療法における標識調製条件 の最適化.....	4
1-1 緒言.....	4
1-2 方法.....	7
1-2-1 標識調製条件の検討.....	7
1-2-2 標識調製後の標識率の経時的変化.....	7
1-2-3 被曝線量の測定.....	8
1-2-4 統計解析	9
1-3 結果.....	10
1-3-1 標識調製条件の検討.....	10
1-3-2 標識調製後の標識率の経時的変化.....	11
1-3-3 被曝線量の測定.....	12
1-4 考察.....	13
小括.....	16
第2章 がん薬物療法の副作用管理.....	17
第1節 イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン®)による放射免疫療法における副作用解析.....	17
1-1 緒言.....	17
1-2 方法.....	18
1-2-1 対象	18
1-2-2 レジメンの概要	18
1-2-3 副作用調査および国内第二相試験との比較.....	19
1-2-4 統計解析	19
1-3 結果.....	20
1-3-1 患者背景	20
1-3-2 血液毒性	21

1-3-3 血液毒性と先行レジメン数および年齢との関係	22
1-3-4 非血液毒性	23
1-4 考察	24
第2節 ティーエスワン [®] による食欲不振に対する新規支持療法の探索	27
2-1 緒言	27
2-2 方法	30
2-2-1 使用動物	30
2-2-2 ティーエスワン [®] の調製	30
2-2-3 実験スケジュール	30
2-2-4 普通食摂食量並びに飲水量測定	30
2-2-5 糖負荷試験	31
2-2-6 高脂肪食ならびにカオリン摂食量の測定	31
2-2-7 末梢神経障害の評価	31
2-2-7-1 von Frey test	31
2-2-7-2 Acetone test	32
2-2-8 鼻粘膜および皮膚状態変化の観察	32
2-2-9 統計解析	32
2-3 結果	33
2-3-1 ラットの体重変化	33
2-3-2 生存率	33
2-3-3 摂食量の変化	33
2-3-4 飲水量の変化	33
2-3-5 運動量の変化	34
2-3-6 血糖値の変化	34
2-3-7 高脂肪食並びにカオリンの摂食量の変化	34
2-3-8 末梢神経障害の評価	34
2-3-9 皮膚並びに鼻粘膜の状態の視覚的变化	34
2-4 考察	38
小括	39

第3章 医療経済学的検討	41
第1節 軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法の院内統一による臨床効果の検証及び 経済評価.....	41
1-1 緒言.....	41
1-2 方法.....	43
1-2-1 対象患者	43
1-2-2 院内制吐療法ガイドラインの策定	43
1-2-3 ドセタキセル施行患者における院内ガイドライン適用による臨床効果の検討	44
1-2-4 軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法における院内ガイドライン策定による経済 学的評価.....	44
1-2-5 統計解析	45
1-3 結果.....	46
1-3-1 ドセタキセル療法に対する制吐療法における院内ガイドライン策定による臨床効果と 経済学的効果の検討	46
1-3-2 軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法に対する院内ガイドライン策定による経済 効果.....	48
1-4 考察.....	51
第2節 今後の展望	54
小括.....	60
第4章 適正使用推進に向けた処方実態の調査	61
第1節 エルロチニブの投与量並びに適正使用に関する実態調査.....	61
1-1 緒言.....	61
1-2 方法.....	62
1-2-1 対象	62
1-2-2 調査項目	62
1-2-3 解析方法	62
1-2-4 統計解析	63
1-3 結果.....	64
1-3-1 患者背景	64
1-3-2 投与量と減量, 中止の有無	64

1-3-3 服用指示と減量, 中止	64
1-3-4 減量, 中止に影響を及ぼす背景因子	64
1-4 考察	68
小括	70
総括	71
参考文献	75
構成した論文	84
謝辞	86

序章

わが国では、二人に一人ががんになり、三人に一人ががんで亡くなる時代となり、がんは日本人の死亡原因の第一位となっている¹⁾。がん治療は高度に専門化し、特に抗がん剤を中心とするがん薬物療法が手術、放射線治療と並び大きな割合を占めている。

一方で、次々に新しい治療方法が開発され、薬剤の取り扱いや治療の管理が複雑になり、投薬過誤による医療事故や重篤な副作用の発現などのリスクが問題となっている。また、分子標的薬の増加や本邦初の放射免疫療法薬であるイブリツモマブ・チウキセタンのように従来にない特徴をもつ薬剤の登場など、がん治療の進歩、薬剤の特殊性、複雑な投与計画、臨床研究の推進などの背景から、安全管理や副作用管理に高度な専門知識や技術が求められるようになっている。がん薬物療法を安全かつ効果的、効率的に施行するためには、治療を標準化することも重要な要素であり、薬剤師の視点から積極的に参画することが期待されている。人口の高齢化とともに、がんの罹患者の数、死亡者の数は今後も増加していくことが見込まれ、標準的な治療がどこでも受けられる「がん医療の均霑化」も重要な課題である。また、がん患者の増加や治療の発展に伴い、医療費も増大し続けている。がん医療においては、依然として解決すべき課題は多い(図1)。

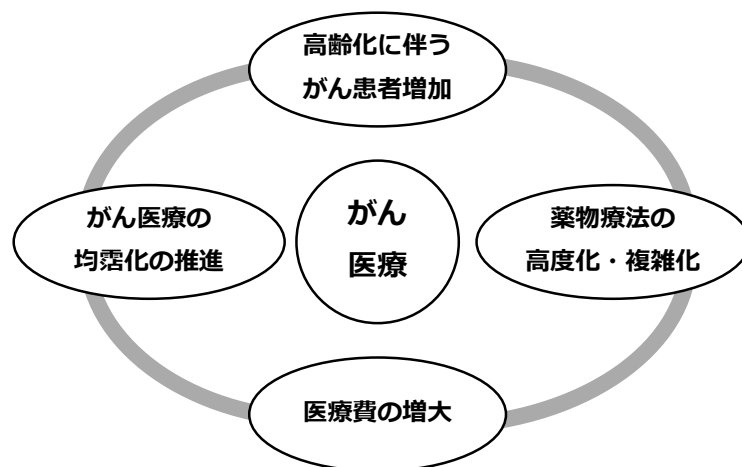


図1. がん医療をとりまく問題点

この現状を踏まえ、各都道府県ではがん診療連携拠点病院の整備が進み、その中で薬剤師も専門性を持ってがん医療に貢献すべくがん専門薬剤師の認定制度が制定され、国としてがん領域に精通した薬剤師を養成することとなった。

がん患者に対して安全かつ安心で有効な薬物治療を支援するために医薬品適正使用がますますその重要性を増している。医薬品適正使用は、医薬品使用における有効性・安全性・経済性を確保する方策である。がん薬物療法ではがん専門薬剤師を中心に、薬剤師がチーム医療の一員として、医薬品適正使用を推進するために果たすべき役割は多岐に渡る。薬剤師の視点でがん医療への関わりを考えた場合、まず調剤など供給段階での関わりがある。ここでは、情報に基づいた調剤・鑑査業務だけでなく、より効率的で安定したな薬剤調製や品質管理、安全管理など、薬剤を物質として捉え、物性などの側面にも目を向ける必要がある。一方、臨床現場での個々の患者や医療スタッフに対しては、情報力やコミュニケーション力を駆使して、薬剤の効果や副作用などの情報提供や副作用症状の管理、服薬支援などが求められる。さらに薬剤師は医療の中で薬物療法全体を俯瞰できる職種であり、薬剤の使用状況を把握し、薬物療法を包括的にマネジメントすることが求められる。これら薬剤師のがん医療への関わりのすべての段階において重要なポイントとなるのが医薬品適正使用であり、医薬品適正使用を推進することで、患者に安全・安心・効果的ながん薬物療法を提供できると考えられる（図2）。

本研究では、がん領域における医薬品適正使用を推進するため、①がん薬物療法の安定供給と安全管理、②患者の Quality of Life (QOL) の維持並びに向上のための副作用管理、③がん化学療法における支持療法の標準化による経済性の向上、④医薬品適正使用のための情報提供、の4つの項目について医療薬学的見地から検討し、より安全で効果的かつ経済的ながん薬物療法の実践に貢献することを目的とした。

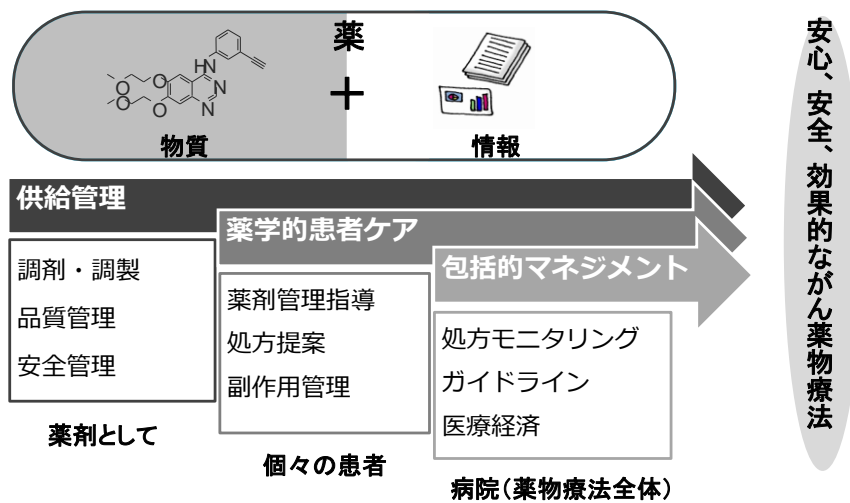


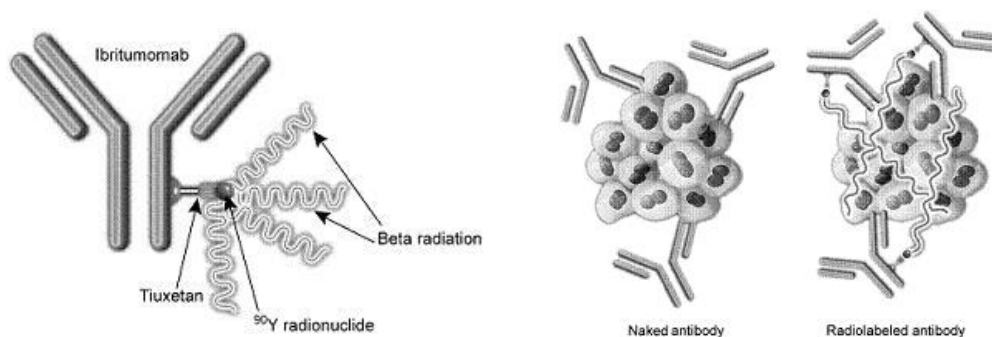
図 2. 薬剤師としてのがん医療への関わり

第 1 章 医薬品の安定供給と安全管理

第 1 節 イブリツモマブチウキセタン（ゼヴァリン®）による放射免疫療法における標識調製条件の最適化

1-1 緒言

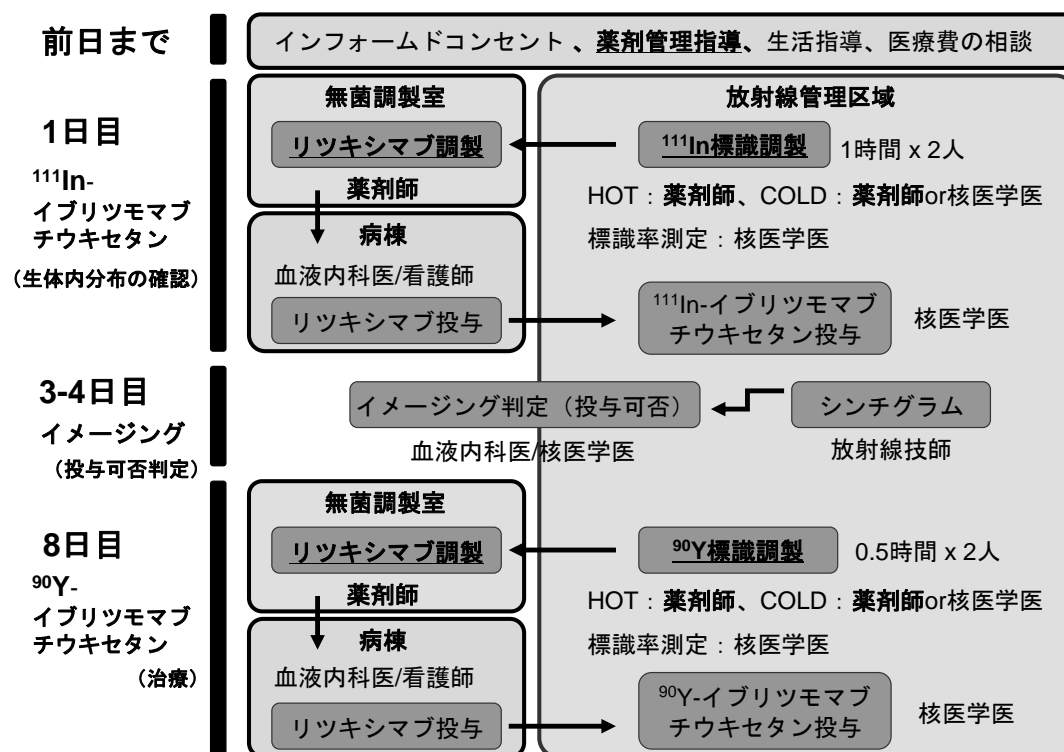
放射免疫療法薬であるイブリツモマブ・チウキセタン（ibritumomab tiuxetan：以下，IT）は，CD20 陽性の再発または難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL），マントル細胞リンパ腫（MCL）を対象に，放射線を標的腫瘍細胞に直接照射して抗腫瘍効果を得る新規薬剤である。CD20 陽性の B 細胞性腫瘍に放射性同位元素を集積させるため，CD20 抗原に対するマウス型モノクローナル抗体であるイブリツモマブにキレート剤を共有結合させた修飾抗体である IT を用い，ベータ線を放出する放射性同位元素であるイットリウム（ ^{90}Y ）を標識して投与する。 ^{90}Y から放射されるベータ線は，IT が結合した腫瘍細胞だけではなく近傍の腫瘍細胞にも照射されるため，大きな腫瘍や血管分布の少ない腫瘍に対する効果も期待できる（図 1）。欧米で行われた臨床試験では，奏効率 80%，64%で完全寛解となったと報告されている。また，従来の治療に比べて治療回数が少なく，血液毒性を除いたその他の副作用は軽度で頻度も少ないとされている^{2,3)}。本邦においても 2008 年 6 月に薬価収載された。



J. Nucl. Med. Technol., 2003; 31:61-68 より引用

図 1. イブリツモマブ・チウキセタンの構造と作用概念

IT は、画像診断による体内分布の確認のために γ 線を発するインジウム（以下、 ^{111}In ）を、治療のために β 線を発するイットリウム（以下、 ^{90}Y ）を抗体に標識する作業を院内で行う必要がある。そのため、RI の管理や患者管理を含めて従来の治療には必要でなかった専門知識や注意点が多くあり、各関連部門が薬剤の特性や治療の流れを熟知し、連携することが必要である⁴⁾。薬剤師は標識調製と薬剤管理指導を担当している。IT の投与当日は、標識調製から始まり、前投薬としてのリツキシマブの調製と投与、IT の投与と多くの段階があるため、各関連部門がスムーズに連携するためには、各段階の概要や所要時間などの情報を共有しておくことも重要である（図2）。



院内の連携体制を図示した。矢印は治療の流れを示す。薬剤師が関与している部分を太字下線で示した。

HOT: RI 取扱いは、 COLD: 標識調製補助者

図2. 放射免疫療法における多職種連携と薬剤師の役割

標識調製には特別な技術は必要としないが、患者へ投与するためには標識率が 95% 以上であることが条件であり、実施に当たっては十分に操作に習熟する必要がある。IT は、標識不良で使用不可能となった場合は、そのまま患者の治療計画の遅延につながることや極めて高価であり調製失敗時の薬剤費負担が問題となることなどから、従来の化学療法と比較してより慎重な調製が求められる。このような状況での標識調製は、心理的重圧も相当に大きい。また、IT は標識調製操作や投与にあたり、適切な防護を行うことで安全に実施することが可能であるとされているが⁴⁾、遮蔽板内において至近距離で RI を扱う必要のある手指部分の実際の被曝状況についての情報はほとんどない。現状ではバイエル薬品（株）/富士フィルム RI ファーマ（株）（以下、メーカー）が示す「静注用セットの標識調製手順書」（以下、手順書）以外に標識調製に関する情報がほとんどないことから、実施にあたって考慮すべきことを十分に把握することは困難である。

これらの背景から、安全、確実かつ迅速に標識調製を行うためには、手順書に示された標識調製操作を確実に行うだけでなく、より安定した標識調製の手法や条件、安全性について検討する必要があると考えられる。

そこで本調査では、現状の評価と最適な標識調製の条件について検討した。

1-2 方法

標識調製に用いる器具と遮蔽器具、標識調製操作、標識率の測定は手順書に従って行った。

1-2-1 標識調製条件の検討

当院にて IT による放射免疫療法を受けた患者 27 例を対象とした。最適な標識調製条件を把握するため、標識調製の所要時間、標識時の温度、標識率を調査した。標識調製の所要時間は、標識調製操作を開始してから標識率測定終了までとした。標識率は、5 倍希釈した標識調製液を専用の簡易式薄層クロマトグラフィーストリップ (Tec-Control Chromatography Strips Mode#150-771) に滴下し、生理食塩液にて展開し、抗体と結合した RI と結合しなかった RI を分離し、それぞれをシンチレーションカウンター (アロカ ND-451) にて測定し、算出した。標識時のバイアルの温度は、標識操作直前に放射温度計(AD-5613A : A&D Company Limited)を用いてバイアルのラベル面との距離を 1cm、測定時間は 3 秒として測定した。

1-2-2 標識調製後の標識率の経時的変化

標識調製後の標識率の経時的変化について検討するため、試薬量を実地における手順書の 10 分の 1 のスケールにて検討を行った。また、ゼヴァリンは通常、 ^{111}In -IT および ^{90}Y -IT 共に検定日の 1~2 日前に標識調製を行うが、投与スケジュールの変更についてどの日程まで対応可能かを確認するため、検定日から見た標識率の変化について検討した。

標識率は、5 倍希釈した標識調製液を専用の簡易式薄層クロマトグラフィーストリップ (Tec-Control Chromatography Strips Mode#150-771) に滴下し、生理食塩液にて展開し、

抗体と結合した RI と結合しなかった RI を分離し、それぞれをシンチレーションカウンタ（アロカ ND-451）にて測定し、算出した。標識時のバイアルの温度は、標識操作直前に放射温度計(AD-5613A : A&D Company Limited)を用いてバイアルのラベル面との距離を 1cm、測定時間は 3 秒として測定した。

1-2-3 被曝線量の測定

標識調製の安全性を評価するため被曝状況を調査した。

^{111}In -IT の標識調製では、テーブルトップ遮蔽板（千代田保安用品）と厚さ 50mm の鉛ブロック（F 型鉛ブロック TH-13203 : 千代田テクノル）を設置して遮蔽を行い、インジウムバイアルは鉛ガラス製の遮蔽容器（メーカー提供）に入れ、薬液採取用のシリンジはシリンジ遮蔽容器（タングステンシリンジシールド : 千代田テクノル）に入れて調製を行った。 ^{90}Y -IT の標識調製では、テーブルトップ遮蔽版（アクリル遮蔽版 B-2 : サンプラテック）とその外側（調製者側）に ^{111}In -IT の場合と同様に鉛ブロックを置いて遮蔽を行い、イットリウムバイアルはアクリル製の遮蔽容器（メーカー提供）に入れ、薬液採取用のシリンジはアクリル製のシリンジ遮蔽容器（メーカー提供）に入れて調製を行った。手指部分については、汚染防止のためにラテックス手袋を二重に装着した。

被曝状況は、ガラスバッジ JL 型（千代田テクノル）を頭部と胸部に常時装着、またガラスリング FS 型（千代田テクノル）を放射線管理区域の標識調製室への入室から退室までの間、左手中指（右利きの場合）に装着し測定した。また、標識調製に要する全体の時間と遮蔽板内での作業時間を計測した。

1-2-4 統計解析

^{111}In および ^{90}Y の標識率の相違については対応のない t 検定を、標識率と温度あるいは標識調製時間の相関係数についてはピアソン相関係数の検定を行い、危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) を有意とした。

1-3 結果

1-3-1 標識調製条件の検討

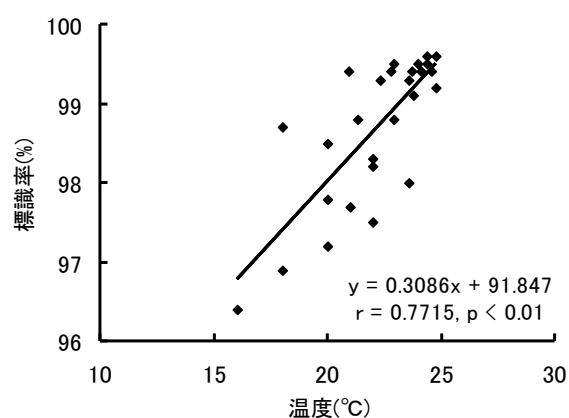
標識率は、 ^{111}In -IT と比べ ^{90}Y -IT が有意に低かった ($p < 0.01$) (表 1)。

	^{111}In -イブリツモブチウキセタン (n = 27, 平均値 \pm SD)	^{90}Y -イブリツモブチウキセタン (n = 27, 平均値 \pm SD)
標識率 (%)	98.6 \pm 1.06 *	98.0 \pm 0.54 *
温度 (°C)	22.0 \pm 2.00	21.4 \pm 2.11
作業時間 (分)	58.9 \pm 8.20	32.6 \pm 5.69

表 1. 標識率と温度，作業時間

標識率と温度の相関性を図 3 に示す。 ^{111}In -IT の標識率と温度の間に正の相関が認められた ($r=0.7715$, $p < 0.01$)。同様に ^{90}Y -IT ついても正の相関が認められたが， ^{111}In -IT と比較して相関性が低かった ($r=0.3855$, $p < 0.05$)。標識率と標識調製時間については， ^{111}In -IT ($y=-0.0216x+99.9469$, $r=-0.1940$, $p=0.3322$) と ^{90}Y -IT ($y=0.0081x+97.7373$, $r=0.0841$, $p=0.6767$) の標識率と標識調製時間の間に有意な相関は認められなかった (図は示さず)。

a) ^{111}In -IT



b) ^{90}Y -IT

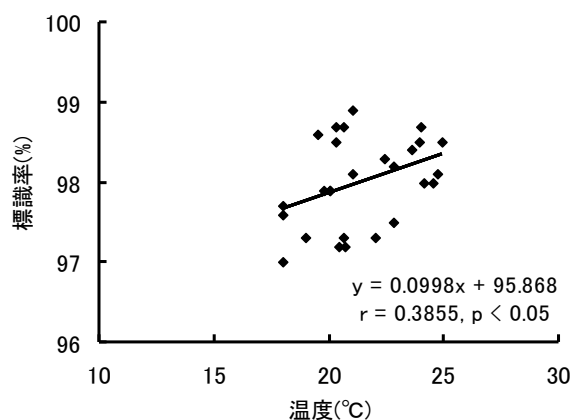


図 3. 標識率と温度の関係

1-3-2 標識調製後の標識率の経時的変化

標識調製後の標識率の変化を図 4 に示す。 ^{111}In -IT および ^{90}Y -IT 共に、標識調製の 8 時間までは標識率に変化は見られなかったが、8 時間を超えると 48 時間まで経時的に標識率が減少した。

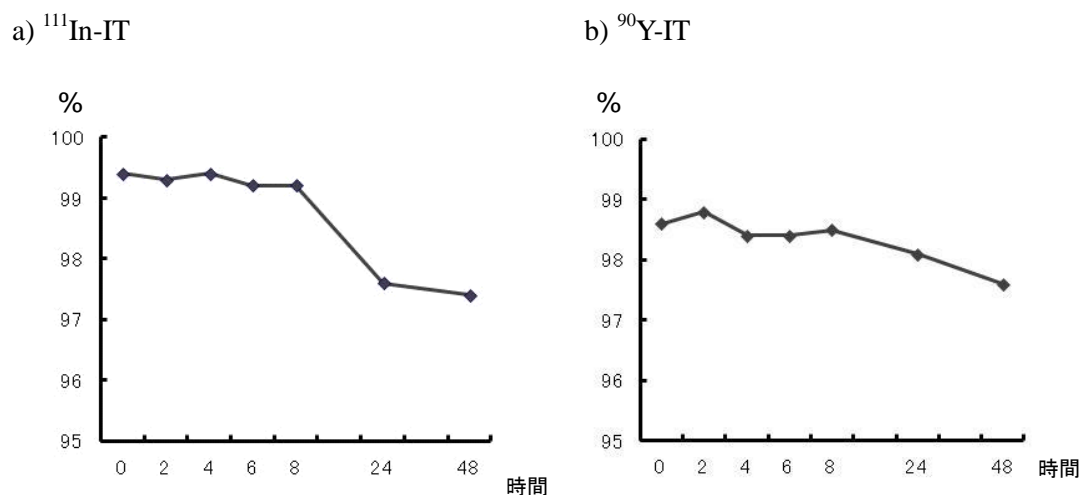


図 4. 標識調製後の標識率の経時的変化

また、検定日から見た標識率については、 ^{111}In -IT については、検定日から 2 日前まで標識率に差はなかった。一方で、 ^{90}Y -IT においては、検定日に近づくにつれて標識率が低下したが、検定日においても 97.3%と 95%を大幅に上回っていた (図 5)。

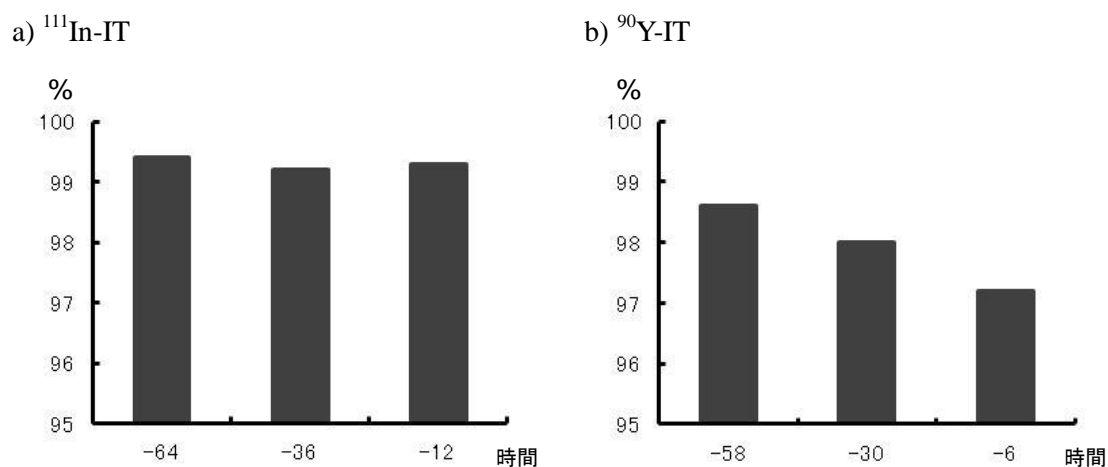


図 5. 検定日から見た標識率の変化

1-3-3 被曝線量の測定

標識調製者の被曝状況を表 2 に示す。2 例分の ^{111}In - IT および ^{90}Y - IT の標識調製全般に渡り、頭部と胸部の被曝線量は 0mSv であった。また、作業を遮蔽板内で行う手指の部分については、2 例分の ^{111}In - IT および ^{90}Y - IT の調製で被曝線量は平均 2.7mSv/月であった。作業時間が長くなるほど被曝線量も増加した。

	被曝線量 (mSv)			調製作業時間 (分)		1 分間当たりの手指の 被曝線量 (mSv/分)
	手指	胸部	頭部	遮蔽板内	全体	
2009 年 2 月	2.2	0	0	11.3	175	0.20
2009 年 3 月	2.8	0	0	13.5	188	0.21
2009 年 4 月	3.1	0	0	16.6	175	0.19
平均	2.7	0	0	13.8	179	0.20

表 2. 標識調製者の被曝状況

1-4 考察

IT の標識調製については、メーカーが示す手順書以外には情報がほとんどない。その中で標識率が 95%以上となるよう確実な標識調製が要求されるため、十分に特徴を理解し操作に習熟しておく必要がある。欧州では約 0.5%の頻度（2005 年～2006 年）で標識不良が発生しているとされている⁵⁾。国内への搬入量はそれぞれ 1 ヶ月あたり制限があり、治療できる患者数が 1 施設あたり若干名に限定されるため、実地で標識調製を経験する機会は少ない。標識調製経験を積めないまま 1 ヶ月毎または数ヶ月毎と断続的に調製を行う必要があるため、より安定した標識調製ができる条件を把握することは重要であると考ええる。

標識調製の条件として、手順書では温度が 15～25℃（室温）の範囲で標識調製を行うこととされている。本調査において温度と標識率の間に有意な正の相関が認められたことから、15～25℃の範囲で可能な限り高めに設定した方が良好な標識率が得られることが示唆された。実際、¹¹¹In-IT の標識調製において 16℃台と標識調製条件の下限に近い温度で 96%台と低い標識率となった例を 2 例経験した。標識率と温度の相関性については、一般に温度が高い方がキレート剤の結合が安定することから、キレート剤のチウキセタンの結合性が温度と相関している可能性が考えられるが、詳細なデータはなく機序については明らかではない。25℃を超える温度での標識については報告がなく、さらに有用な温度条件が存在するかどうかは今後の検討課題である。本調査において標識率の平均は、¹¹¹In-IT に比べ ⁹⁰Y-IT が有意に低かった ($p<0.01$)。また同様に、⁹⁰Y-IT は温度との相関性が弱かった。⁹⁰Y と ¹¹¹In のキレート剤であるチウキセタンへの結合性の違いやそれぞれが発する放射線の影響の強さの違いなどの理由が推察されるが、文献報告等はなく原因は明らかではない。調製手技も標識率に影響する要因と考えられるが、より良好な標識率が得られる温度設定で標識調製を行うことで、調製不良が発生するリス

クを低減できると考えられる。本調査の結果から、当院では標識調製時の温度設定を 20～25℃とした。

標識率の経時変化については、8 時間を過ぎると標識率が経時的に減少したことから、標識後 8 時間以内に投与完了する必要があると考えられた。また、標識調製を行う日程については、⁹⁰Y- IT において、検定日に近づくにつれて標識率が減少しており、検定日の 2 日前を投与日とするスケジュールが最適であると考えられる。しかしながら、検定日においても 95%を上回る標識率が得られることから、検定日における投与も十分に可能であると考えられる。

安全性について、「イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法の適正使用マニュアル」に示された遮蔽計算例では、全身の被曝線量は、作業時間 10 分、距離 50cm の条件で 0.00109mSv、皮膚の被曝状況については、作業時間 10 分、距離 1cm の条件で 2.73mSv と算出されている⁴⁾。本調査では全行程を通じて頭部と胸部の被曝線量は、ガラスバッジの検出限界 (0.01mSv) 以下であった。また、遮蔽板内での作業が必要となる手指部分は 2 例分を調製した場合の平均作業時間 13.8 分、平均被曝線量 2.70mSv であり、本調査の被曝線量の実測値は遮蔽計算例と類似した結果であった。当院では 1 ヶ月に 2 例、年間最大 24 例の治療が可能であるが、この調製を 1 人ですべて行っても 32.4mSv であり、年間の被曝線量限度である皮膚の等価線量 500mSv を大きく下回ることがわかった。このことから直接的な防護がしにくく、さらに至近距離で RI を扱う手指部分においても安全性に問題はないことが確認された。一方、従来の化学療法と同様に IT の標識調製においても、薬液の付着や針刺しなどの薬剤の暴露には十分な注意が必要である。治療用に高濃度に調製された β 線核種では、投与時の漏出により皮膚障害が発生した事例が報告されている。この事例では僅か 0.5～1mL の漏出で推定局所線量が 20～40Gy にも達したとされている⁶⁾。⁹⁰Y- IT の標識調製においては、特に

β 線を発する高濃度の ^{90}Y 溶液を扱うため、針刺しには十分な注意が必要である。作業を短時間にすることは被曝を低減するための原則であり⁴⁾、本検討でも作業時間が長くなるほど被曝線量も増加した。しかし、本調査から手指部分の被曝線量は僅かなものであり、また標識率と調製時間には相関が認められなかったことから、特にRI溶液をバイアルから採取し混注する操作については過度に迅速性を追求する必要はなく、針刺しないよう急がず確実に操作をすることを優先するべきであると考えられる。

本検討は少数例であること、標識不良の頻度は低いことから、実際の標識不良のリスク低減の効果については現状では評価できない。しかし、標識不良が発生した場合の治療計画の遅延や高額な薬剤費負担、調製者の心理的重圧などの問題から、より安定した標識調製につながる条件が明らかとなった意義は大きいと考える。標識調製は講習と実習を受けた医師または薬剤師が行うこととなっており、医師が標識調製を行う施設もある。院内でのRIの標識調製を要するため、マンパワー不足や設備の点がこの治療の普及を妨げる一因と考えられており⁷⁾、欧米のようなラジオファーマシスト制度の導入も望まれている^{7,8)}。

本検討より得られたより安定した標識調製条件と調製者の安全性に関する新知見は、安定供給のみならず、放射免疫療法の普及にも寄与するものと考えられる。

ITによる免疫放射線療法のチーム医療において、標識調製を担当するだけでなく、その条件を最適化することや安全性の確保も薬剤師の重要な役割の1つであると考えられる。

小括

本章では、医薬品の安定供給と安全管理について、本邦初の放射免疫療法薬であるイブリツモマブ・チウキセタン（ゼヴァリン®）を対象に検討した。

- 1) イブリツモマブ・チウキセタンの標識率は、温度と正の相関があることを見いだした。標識調製時のバイアルの温度をマニュアルで指定された 15～25℃の範囲で高めに設定（20℃以上）することで安定した標識調製が可能となることが示唆された。
- 2) 標識調製時の被曝線量について、標識調製者の被曝状況は、手指が平均 2.7mSv/月、頭部と胸部は検出限界以下とそれぞれ線量限度を大きく下回っており、安全性が確認された。

薬剤の安定供給や安全な運用をリードすることは薬剤師の役割の一つである。そのため条件を確立することは重要である。本研究で得られた知見は、安定供給のみならず、治療の普及にも寄与すると考えられる。

第2章 がん薬物療法の副作用管理

第1節 イブリツモマブチウキセタン（ゼヴァリン®）による放射免疫療法における副作用解析

1-1 緒言

イットリウム-90 標識イブリツモマブ・チウキセタン（⁹⁰Y-labeled Ibritumomab Tiuxetan：以下、⁹⁰Y-IT）による放射免疫療法は、従来の治療法では寛解が得られなくなった低悪性度の悪性リンパ腫に対して、海外臨床試験で効果と安全性が確認され期待されている^{9,10)}。

⁹⁰Y-IT の主な毒性は血液毒性であり、その特徴は従来の化学療法と異なる^{9,11)}。また、嘔吐や粘膜炎など自覚症状を伴う非血液毒性は非常に少なく、程度も軽度であるとされる^{11,12)}。そのため、投与後は早期に退院となり、以後は外来での経過観察となるため、入院中に薬剤管理指導等を通して、患者に副作用の特徴や対策について十分に理解してもらう必要がある。しかし、⁹⁰Y-IT は国内での発売開始から期間が短く、また施設毎に1 ヶ月に施行できる症例数も限定されることからなどから、副作用についての詳細な情報はほとんどない。

当院で⁹⁰Y-IT による治療を導入してから、高度の血小板減少を来す症例が相次いだ。これまでの国内外の報告^{11,12)}と異なる傾向であり、実態の早急な把握と対応策の検討が必要となった。

本研究では、⁹⁰Y-IT による放射免疫療法の副作用を調査するとともに、国内第二相試験¹²⁾と比較することでその特徴について検討した。

1-2 方法

1-2-1 対象

2008 年 10 月～2009 年 11 月の間に九州がんセンター（以下，当院）にて， ^{90}Y -IT 療法を受けた患者のうち，投与後当院にて 3 ヶ月以上経過フォローされた 18 例を対象とした。

1-2-2 レジメンの概要

図 1 に ^{90}Y -IT の投与スケジュールを示す。1 日目に体内分布の確認のためにインジウム-111 標識イブリツモマブ・チウキセタン（以下， ^{111}In -IT）を投与，48 時間後および 72 時間後の撮像にて異常集積がないことを確認し，8 日目に治療のため ^{90}Y -IT が投与前の血小板数 $15 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上の症例（以下：投与前血小板数高値群）では 14.8MBq/kg ，投与前の血小板数 $10\text{--}15 \times 10^4/\text{mm}^3$ の症例（以下：投与前血小板数低値群）では 11.1MBq/kg 投与された。 ^{111}In -IT および ^{90}Y -IT の腫瘍へ分布の効率化を目的として，低用量のリツキシマブ $250\text{mg}/\text{m}^2$ が前投与された。

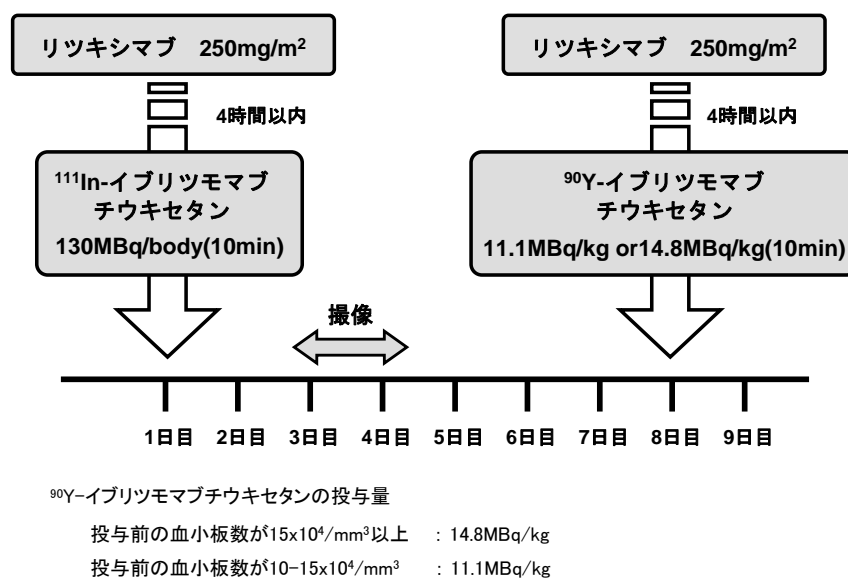


図 1. イブリツモマブ・チウキセタンによる放射免疫療法のスケジュール

1-2-3 副作用調査および国内第二相試験との比較

オーダーリングシステム，クリニカルパス，診療録より患者背景，血液毒性，非血液毒性および支持療法の施行状況をレトロスペクティブに調査した。毒性の評価は，Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 日本語訳 JCOG 版に基づいて行った。患者背景と血液毒性を国内第二相試験と比較し，副作用の特徴と重篤化に影響する因子について検討した。

1-2-4 統計解析

当院と国内第二相試験の患者背景または血液毒性の比較には χ^2 検定を用い，血液毒性と先行化学療法レジメン数(以下，先行レジメン数)との相関係数の検定には spearman 順位相関係数の検定を用いた。危険率 5%未満($p<0.05$)を有意差ありとした。

1-3 結果

1-3-1 患者背景

患者背景を表 1 に示す。年齢を除く各項目の間に有意差は認められなかった。年齢の中央値は 62 歳 (52-80) であり，国内第二相試験の 57 歳 (32-72) と比べて高かった。また，国内第二相試験には含まれない 73 歳以上の症例が 4 例 (22.2%) 含まれていた。

	九州がんセンター	国内第Ⅱ相試験	p値
症例数	18	40	
性別			
男性	10 (55.6%)	16 (40.0%)	0.270
女性	8 (44.4%)	24 (60%)	
年齢			
中央値(範囲)	66 (52 – 82)	57 (32 – 72)	—
組織型			
濾胞性リンパ腫	14 (77.8%)	33 (82.5%)	0.950
その他	4 (22.2%)	7 (17.5%)	
先行化学療法レジメン数			
1	4 (22.2%)	13 (33.0%)	0.629
2-3	9 (50.0%)	14 (35.0%)	0.280
4以上	5 (27.8%)	13 (33.0%)	0.719
投与前の血小板数			
10-15x10 ⁴ /mm ³	6 (33.3%)	18 (45.0%)	0.404
15x10 ⁴ /mm ³ 以上	12 (66.7%)	22 (55.0%)	

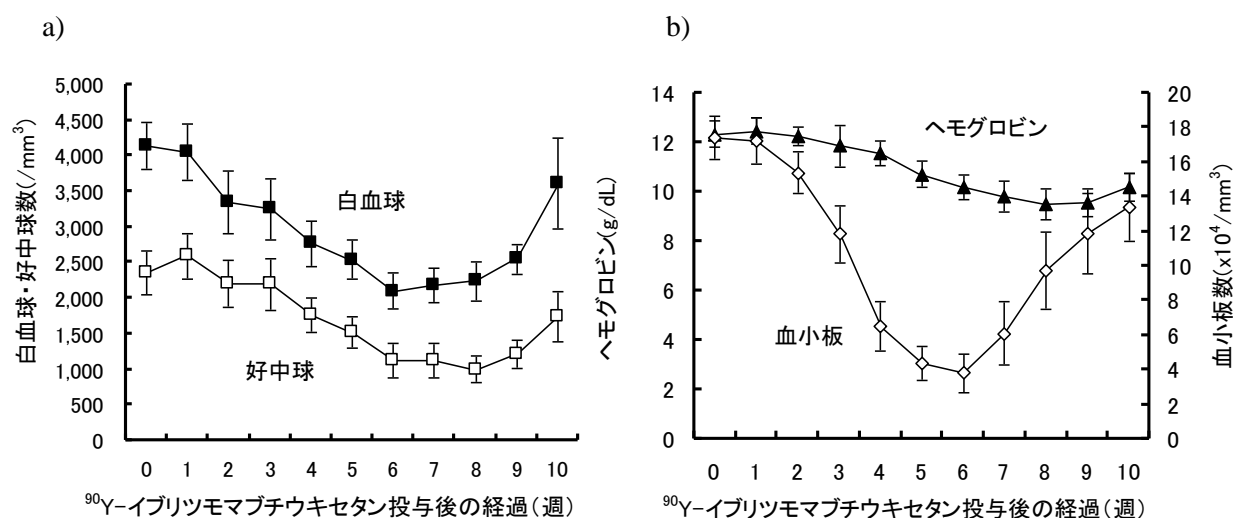
表 1. 患者背景

1-3-2 血液毒性

血液毒性の発現率と nadir の時期および支持療法の施行状況を表 2 に示す。Grade 4 の血小板減少の発現率は 66.6% と国内第二相試験の 5.0% と比較して有意に高かった ($p < 0.001$)。その他の血球系の重篤度と nadir の時期は国内第二相試験と同等であった。血球減少の推移を図 2 に示す。血小板減少は、投与後 2～3 週目からと他の血球系より比較的早期に減少し始め、約 6 週間で nadir に達していた。また、投与前血小板低値群では投与量が減じられているにもかかわらず 6 例中 5 例 (83.3%) が Grade 4 であった。

血液毒性	九州がんセンター n=18	国内第Ⅱ相試験 n=40	p値
WBC減少			
Grade3以上	12 (66.6%)	31 (77.5%)	0.383
Grade4	4 (26.6%)	12 (30.0%)	0.768
Nadir中央値(日)	46 (17 – 76)	49 (36 – 132)	
Neu減少			
Grade3以上	13 (72.2%)	30 (75.0%)	0.352
Grade4	10 (55.5%)	17 (42.5%)	0.595
Nadir中央値(日)	44 (17 – 76)	54 (23 – 174)	
PLT減少			
Grade3以上	14 (77.8%)	29 (72.5%)	0.919
Grade4	12 (66.6%)	2 (5.0%)	$p < 0.001$
Nadir中央値(日)	41 (31 – 56)	42 (32 – 60)	
Hb減少			
Grade3以上	6 (33.3%)	11 (27.5%)	0.386
Grade4	1 (5.6%)	2 (4.0%)	0.580
Nadir中央値(日)	51 (35 – 76)	63 (1 – 115)	
支持療法			
G-CSF投与	4 (22.2%)	21 (52.5%)	–
PC輸血	11 (66.1%)	16 (40.0%)	–
RCC-LR輸血	3 (16.7%)	4 (10.0%)	–
G-CSF : 顆粒球増殖因子 PC : 濃厚血小板 RCC-LR : 赤血球濃厚液			

表 2. 血液毒性と支持療法の施行状況



^{90}Y -イブリットモブ・チウキセタン投与後の a)白血球および好中球, b)ヘモグロビンおよび血小板の推移を平均値 \pm SE で表した。

図 2. 血球減少の推移

1-3-3 血液毒性と先行レジメン数および年齢との関係

血球減少と先行レジメン数あるいは年齢との関係を図 3 に示す。血小板減少の重篤度と先行レジメン数に有意な相関が認められた。70 歳以上は全例 Grade 3 以上であり, 6 例中 5 例 (83.3%) が Grade 4 であった。ヘモグロビン減少の重篤度と先行レジメン数にも有意な相関が認められたが, Grade 4 は 1 例 (5.6%) であった。白血球減少および血小板減少については, 先行レジメン数と有意な相関は認められなかった。白血球減少について 70 歳以上の高齢者は, 先行レジメン数にかかわらず Grade 3 以上であった。好中球減少についても 1 例 (Grade 2) を除いて Grade 3 以上であった。何れの血液毒性も輸血等の従来の支持療法で対応可能であった。

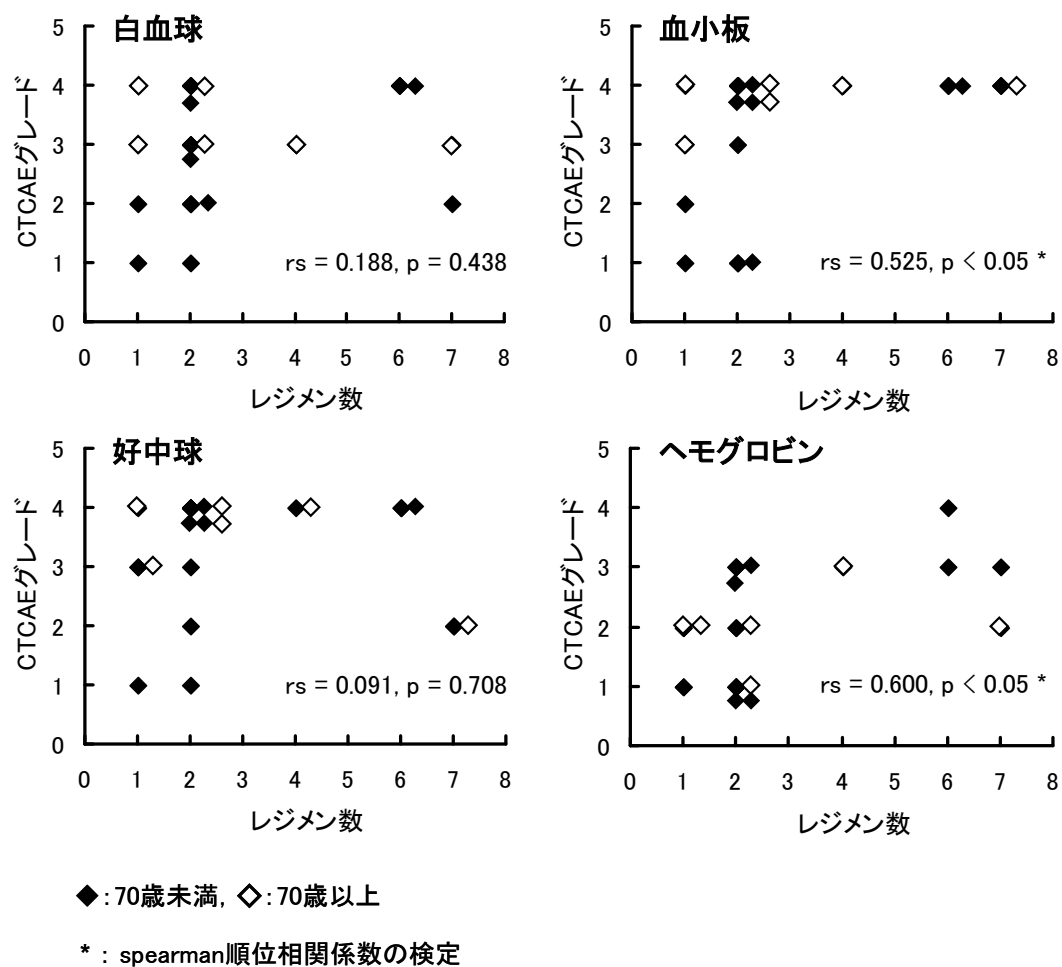


図 3. 血球減少と先行化学療法レジメン数および年齢との関係

1-3-4 非血液毒性

非血液毒性は、Grade 1 の悪心 5 例 (31.2%)、発熱性好中球減少 1 例 (6.2%)、肺炎 1 例 (6.2%) であった。

1-4 考察

本研究では、 $^{90}\text{Y-IT}$ の副作用について調査した。また、その特徴を把握するため国内第二相試験と比較検討した。

血液毒性について、Grade 4 の血小板減少が国内第二相試験と比べ有意に多かった ($p < 0.001$)。白血球減少、好中球減少およびヘモグロビン減少については、Grade 3 および 4 の発現頻度と nadir の時期ともに国内第二相試験と同等であった。そこで、Grade 4 の血小板減少が国内第二相試験と比較して多かった原因について検討した。 $^{90}\text{Y-IT}$ による骨髄抑制は、化学療法歴や骨髄浸潤の程度と関連があるとされている^{9,13)}。本調査においても血小板減少と先行レジメン数に有意な相関が認められた($rs=0.525$, $p<0.05$)。骨髄浸潤が 20~25% 以上の場合、 $^{90}\text{Y-IT}$ 投与後の骨髄抑制が強く発現することが報告されているが^{9,13)}、当院症例の骨髄浸潤は全例数%程度であり、 $^{111}\text{In-IT}$ 投与においても骨髄への異常集積は見られなかったことからその影響はないと考えられる。また、 $^{90}\text{Y-IT}$ 投与前の血小板数が骨髄予備能の指標の一つであり、投与後の血小板減少と関連するとされている¹⁴⁾。当院症例では、投与前血小板数低値群では投与量が減じられているにもかかわらず 6 例中 5 例(83.3%)が Grade 4 であったが、一方で国内第二相試験では Grade 4 は 0%であった¹¹⁾。当院症例と国内第二相試験ともに投与前血小板数低値群では、先行レジメン数が多い傾向は同様であった。当院症例では投与前血小板数低値群に 70 歳以上の高齢者が 3 例 (50%) 含まれており、何れも国内第二相試験には含まれない 73 歳以上であった。以上より、先行レジメン数が血小板減少の重篤化に関連し、このことが当院と国内第二相試験のデータの相違の一因であると考えられる。しかし、当院と国内第二相試験の投与前血小板数低値群における血小板減少の重篤度の相違や患者背景で当院症例の年齢層が高い傾向があったことから、年齢との関連も示唆される。米国の臨床試験で年齢層別に副作用解析した報告では、Grade 3 以上の好中球減少、血小板減少、

貧血と非血液毒性の発現頻度は70歳以上の群と60歳未満の群では同等であったとされている¹⁵⁾。しかし、Grade 4の頻度については不明であり、本調査ではGrade 3以上あるいはGrade 4の血小板減少は、それぞれ100% vs. 66%, 83% vs. 50%と70歳以上の群の方が60歳未満の群より多い傾向があった。また、血小板減少について、70歳以上の高齢者6例中5例(83.3%)がGrade 4、残り1例がGrade 3(16.7%)であり、高齢者6例中4例(66.7%)は先行レジメン数が2レジメン以下と少なかった(図3)。これらのことから、日本人においては化学療法歴以外に年齢も血小板減少の重篤化に関連している可能性が考えられるが、今後多数例での確認が必要である。ヘモグロビン減少についても先行レジメン数と有意な相関が認められたが、Grade 4の割合は5.6%と既報³⁾同様に低く他の血球系より重篤化の程度は低いと考えられた。白血球減少と好中球減少については、重篤度と先行レジメン数に有意な相関は認められなかったが、年齢別に見ると好中球減少については70歳以上の高齢者6例中4例(66.7%)がGrade 4であった。ゼヴァリン[®]添付文書では他の抗悪性腫瘍薬同様に、「一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること」と記載されている。ゼヴァリン[®]投与により、高齢者では白血球と好中球減少が高度となる例が多く、感染対策の徹底が必要である。

血球減少の推移から、血小板減少は投与後2~3週目からと他の血球系より早期に減少し始め、Grade 3または4に達する症例が多く注意が必要である。好中球減少は、本調査と国内第二相試験ともに約半数の症例でGrade 4となり、またnadirの中央値が約40日と従来の化学療法より遅発的であった。非血液毒性は、既報^{11,12)}と同様に頻度は低く軽度であり、⁹⁰Y-IT投与後は早期に退院となり、以後は外来での経過フォローとなる。血液毒性は、遅発的に発現するため退院後にnadirとなり、特に血小板減少や好中球減少でGrade 4に達する例が多い。従って、輸血などの支持療法を要する場合も多く、入

院中に質の高い患者教育を行い、血球減少のリスクや発熱時の対応、輸血などの支持療法について十分に患者の理解と認識を高めておくことが重要である。

本研究後、九州がんセンターにおいて $^{90}\text{Y-IT}$ を施行された 62 例を対象に行われた中期的解析¹⁶⁾においても Grade 3/4 の血小板減少が 48 例（77%）Grade 4 が 32 例（52%）と血液毒性および非血液毒性に関して、本研究と同様の傾向が認められ、遅発性の白血球減少と特に高度な血小板減少に注意が必要であることが確認された。

本研究は少数例での検討であり、副作用重篤化の危険因子を特定するためには多数例での統計解析による検討が必要と考えられる。しかし、 $^{90}\text{Y-IT}$ の副作用についての詳細な情報は少なく、本調査で新たに得られた情報は薬剤管理指導や副作用モニタリングの質的向上につながり、 $^{90}\text{Y-IT}$ による放射免疫療法における患者の安全管理に寄与するものとする。

第2節 ティーエスワン®による食欲不振に対する新規支持療法の探索

2-1 緒言

フッ化ピリミジン系抗がん剤であるティーエスワン® (TS-1) による副作用の中で、食欲不振は治療継続を困難にする大きな要因となっている。一般に、がん患者には化学療法などの治療や原疾患そのものに由来する食欲不振が高頻度^{17,18)}にみられる。食道や咽喉頭、大腸などのがんの場合は消化管を物理的に圧迫し、狭窄や閉塞を起こすことで食欲不振が生じる。また、その他の原因として、抗がん剤の副作用（悪心嘔吐、口内炎、胃腸障害、味覚障害など）や、がん性疼痛、悪液質、電解質異常など原因は多岐にわたる。TS-1 などのフッ化ピリミジン系抗がん剤は、催吐リスクは低く実際に悪心嘔吐の発現は少ない^{19,20)}。それにもかかわらず食欲不振の頻度は比較的高く、それにより治療継続が困難となる場合も少なくない¹⁹⁾。治癒切除した stage II/III の胃癌患者を対象とした ACTS-GC 試験²⁰⁾では、非血液毒性は食欲不振が 61%と最も多く、Grade 3 が 5.8%、Grade 4 も 0.2%で認められている。悪心は 39.1%（Grade 3 以上は 3.7%）、嘔吐は 22.6%（Grade 3 以上は 1.9%）と報告されており、必ずしも悪心嘔吐や胃腸障害がなくとも、高頻度に食欲不振が発現している。食欲不振が遷延化すると栄養不良や体重減少を引き起こし体力も低下する。栄養状態が悪いと抗がん剤による副作用も重篤化しやすいことが報告されている²¹⁾。食事が進まず治療を断念する場合も少なくない。ACTS-GC 試験において術後補助療法における TS-1 の有効性は示されが、服薬コンプライアンスを実投与量と計画投与量の比(RP 比)で比較すると、RP 比が 70%以上の患者に比べ、70%未満の患者で生存率が低かったと報告されている²²⁾。さらに投与期間を見ると休薬や減量を行いながらもプロトコルどおりの 12 か月の服用を行えた患者が最も生存率が高かったとされている²²⁾。食欲不振については、投与スケジュールの工夫^{23,24)}や薬剤を用い

た対策として、以下の薬剤が臨床使用されている。ステロイドは、食欲刺激の機序は不明であるが、抗炎症性および多幸性の活性が関係しているとされている²⁵⁾。複数の研究で食欲および生活の質などの臨床成績への短期間の効果が報告^{26,27)}されているが、副作用の懸念から長期使用には使用が制限される。メドキシプロゲステロンは、複数の研究が使用による食欲刺激活性および体重増加を報告している^{28,29)}。諸研究は消化機能が優れている患者における有効性の改善を示唆している。メトクロプラミド³⁰⁾、モサプリド³¹⁾などは、消化管運動改善、制吐作用により食欲を改善する。これらの効果はいずれも限定的であり、副作用の問題などから長期的な使用も困難である。近年、化学療法（シスプラチン）による食欲不振について、摂食促進、消化管運動促進、胃酸分泌促進などのさまざまな作用を持つグレリンが関与し、漢方製剤である六君子湯がグレリンの分泌を増加させ、食欲を増進させると報告されている³²⁾。また、保険適応外ではあるが、統合失調症治療薬であるオランザピンが有効であるとの報告がある^{33,34)}。抗うつ薬であるミルタザピンは、5HT₂受容体を介して食欲不振を改善するとの報告もある^{35,36)}。しかしながら、何れの方法も十分とは言えず、現時点で有効な対策は確立していない。

TS-1 などフッ化ピリミジン系抗がん剤は継続的服用が重要であり、治療効果の減弱や QOL の低下にもつながる食欲不振のメカニズムとその対策について検討する必要がある。ACTS-GC 試験²⁰⁾において術後補助療法における TS-1 の有効性が示されたが、服薬コンプライアンスが悪い患者で生存率が低かったと報告されている。さらに投与期間から休薬や減量を行いながらもプロトコルどおりの 12 か月の服用を行えた患者が最も生存率が高かったとされている²²⁾。経口抗がん剤は軽い自覚症状であっても服薬コンプライアンスは著しく低下する可能性がある。Grade 1 であっても悪心・嘔吐、食思不振、下痢など副作用が出れば服薬をやめてしまう場合もある。悪心嘔吐や下痢の対策、特に制吐療法には近年大きな進歩が見られるが、食欲不振についてはいくつかの研

究報告²⁵⁻³⁶⁾が行われているものの、依然として対応には難渋するケースが多く、患者の QOL を損ねるばかりか治療継続が困難となる場合も少なくない。食欲不振を改善することで、コンプライアンスの維持につながり、それにより治療効果の向上や患者 QOL も向上が期待できる。

そこで、本研究では、TS-1 による明らかな消化管障害がみられない食欲不振モデルを作製し、最終的には、TS-1 による食欲不振モデルを用いて、それに対する支持療法を探索することを目的とした。

2-2 方法

2-2-1 使用動物

8 週齢 Sprague-Dawley 系雄性ラット（280-314g，九動，佐賀）を用いた。飼育方法は 1 ケージ（プラスチック製 30x35x17cm）に 4～5 匹で飼育した。飼育環境は，室温 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，絶対湿度 $60 \pm 2\%$ および明暗周期（7:00AM 点灯）とした。餌（CE-2，日本クレア，東京）および水は自由摂取とした。実験動物の取り扱いについては，福岡大学動物実験委員会（Experimental animal care and use committee）に準じた。

2-2-2 ティーエスワン[®]の調製

ティエスワン（ティエスワンカプセル[®]25mg，大鵬薬品工業，東京）は，0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）にて懸濁した。

2-2-3 実験スケジュール

Day0 に TS-1 投与前の体重，摂食量の測定を行った。Day1-7 の 7 日間 TS-1 を連日経口投与した。投与量は，Vehicle 群，15mg/kg，30mg/kg とした。Day6 から 24 時間絶食を行った後，Day7 に普通食の摂食量の測定を行い，これを 1 サイクルとして 2 サイクル行った。

2-2-4 普通食摂食量並びに飲水量測定

各ラット（n=6）の体重を測定した。次にそれぞれのラットを個別のケージに移し 30～60 分場馴れさせた。その後，餌を与えた時間を 0 分として，1 時間，2 時間，4 時間，6 時間後に摂食量を測定した。摂食量は，最初の餌の重量から各測定時間の餌の重量を差し引いくことで算出した。飲水量は，場馴れの時間から 6 時間目の摂食量測定後の計

6 時間 30 分の間の飲水量を測定した。

2-2-5 糖負荷試験

試験前日から 24 時間の絶食を行った。試験当日に各ラットの体重測定後、30 分間場馴れさせた。その後、最初の血糖値を測定した。20%スクロース溶液を経口投与し、投与から 30 分後、60 分後、120 分後の血糖値 (mg/dL) を測定した。測定装置は、アキュチェックアビバナノ (ロシュ・ダイアグノスティクス) を用い、測定キットはアキュチェックアビバストリップ II (ロシュ・ダイアグノスティクス) を使用した。採血は、尾静脈より行った。

2-2-6 高脂肪食ならびにカオリン摂食量の測定

各ラットを個別のケージに入れ、餌を入れる場所を水差しにて左右 2 カ所に分け、それぞれの空間に高脂肪食と普通食またはカオリンと普通食を入れた。摂食量の算出は、2-2-2 摂食量測定と同様の方法で行った。

2-2-7 末梢神経障害の評価

TS-1 投与による末梢神経障害を評価するため、痛覚過敏の評価として Von Frey test を、冷感過敏の評価として Acetone test を行った。

2-2-7-1 von Frey test

ラットを予め黒いビニールをかけたアイソレーションケージに 1 匹ずつ入れ、30 分間場馴れを行った後、実験を開始した。フィラメント (NC12775-99, North Coast Medical Inc. CA, USA) をマウスの足底に 6 秒間あて、足を挙げるか観察することで、機械的刺激に対する閾値を測定した。フィラメントの太さは、閾値をスコア化され、g 値が大き

くなる程太く、圧力は大きい。使用したフィラメントの g は、 $g=2, 4, 6, 8, 10, 15$ である。測定方法として up-down 法を用いることで均一化した。up 法は g 値の小さいフィラメントからあて、 g 値を大きくしていき、初めて足を挙げる g 値を記録した。一方、down 法は、 g 値の大きいフィラメントからあて、 g 値を小さくしていき、初めて足を挙げなくなる g 値よりも 1 つ大きなスコアを記録した。これらを 1 回の試行とし、3 回行い、その 3 回の平均値を求めた。

2-2-7-2 Acetone test

Flatters らの方法を参考に実施した。ラットを予めアイソレーションケージに 1 匹ずつ入れ、15 分間場馴れを行った後、実験を行った。針先をつぶした 27G の針を装着したシリンジのアセトンを入れ、ラットの片足の足底に 5 秒間噴射した。噴射後 40 秒間、ラットの冷感に対する反応を観察した。これを 1 回の試行とし、計 3 回を両足にそれぞれ行った。各試行において、足を挙げる回数と初めて足を挙げるまでの時間(潜伏時間)を測定し、3 回の平均値を求めた。

2-2-8 鼻粘膜および皮膚状態変化の観察

TS-1 による皮膚や粘膜への影響を検討するため、TS-1 投与後の前後の足底の変化と鼻周囲の変化や出血状況を目視にて観察した。

2-2-9 統計解析

多群間の比較には、一元配置分散分析 (one-way repeated ANOVA) 後、各群間の比較には、Tukey's test を使用した。なお、危険率 5%未満を有意とした。

2-3. 結果

2-3-1 ラットの体重変化

TS-1 15mg/kg 投与群では体重の増加が抑制された。また、30mg/kg 投与群では体重の減少が認められた（図 1）。

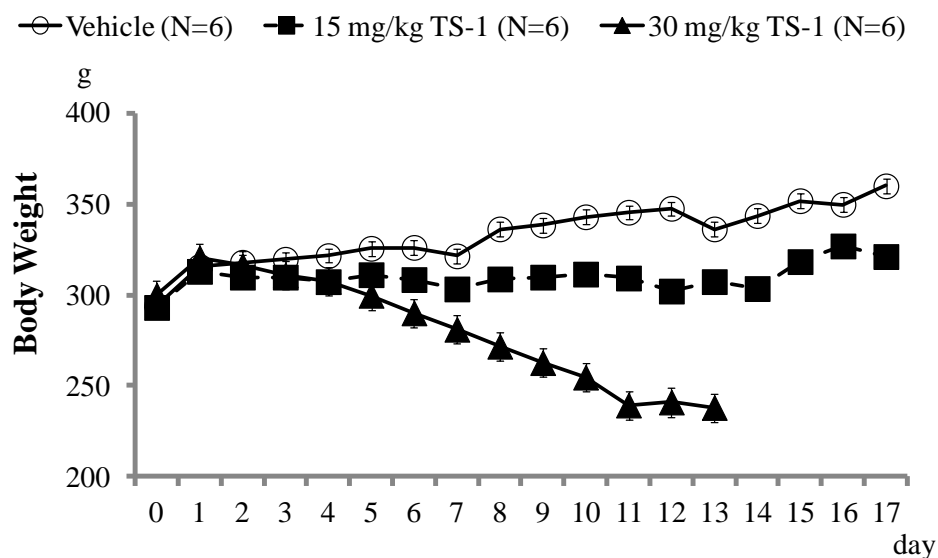


図 1. ラットの体重変化

2-3-2 生存率

TS-1 30mg/kg 群では、12 日目から死亡例が認められ、14 日目には全例が死亡した。

2-3-3 摂食量の変化

TS-1 投与群では、15mg/kg 群において 1 サイクル目から有意な摂食量の減少 ($p<0.05$) が認められた（図 2）。

2-3-4 飲水量の変化

TS-1 15mg/kg 投与群では、2 サイクル目に飲水量が有意に減少した ($p<0.05$)（図 3）。

2-3-5 運動量の変化

運動量については, TS-1 投与群とコントロール群の間に差は見られなかった (図 4)。

2-3-6 血糖値の変化

TS-1 投与群では, コントロール群と比して, 120 分時点での血糖値が高かった (図 5)。

2-3-7 高脂肪食並びにカオリンの摂食量の変化

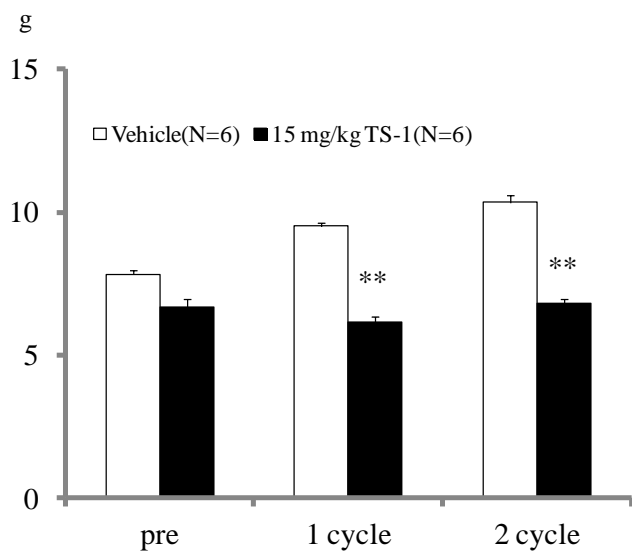
高脂肪食とカオリンの何れにおいても TS-1 投与群とコントロール群の間に摂食量に差は認められなかったが, TS-1 投与群で普通食の摂食量は減少した (図 6)。

2-3-8 末梢神経障害の評価

von Frey test (図 7) および Acetone test (図 8) において, TS-1 投与群とコントロール群の間に差は認められなかった。

2-3-9 皮膚並びに鼻粘膜の状態の視覚的变化

TS-1 30mg/kg 投与群において, コントロール群と比較して, 手および足底に赤みが強い傾向が認められた。また, 鼻周囲に出血が認められた。15mg/kg 投与群では, 大きな変化は認められなかった (図 9)。



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. vehicle, (ANOVA followed Dunnett's test)

図 2. 摂食量の変化

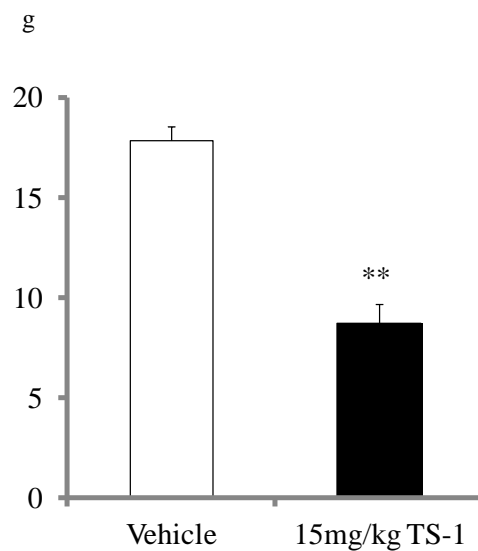
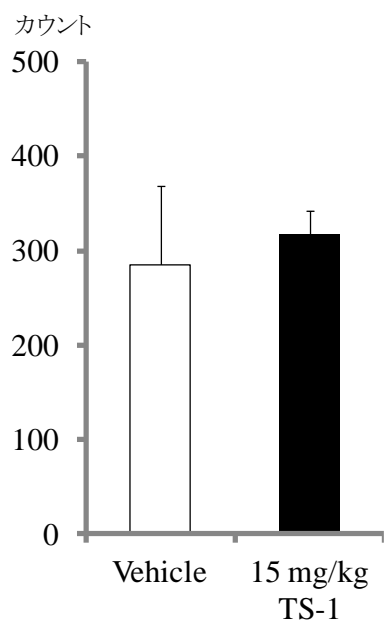


図 3. 飲水量の変化



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. vehicle, (ANOVA followed Dunnett's test)

図 4. 運動量の変化

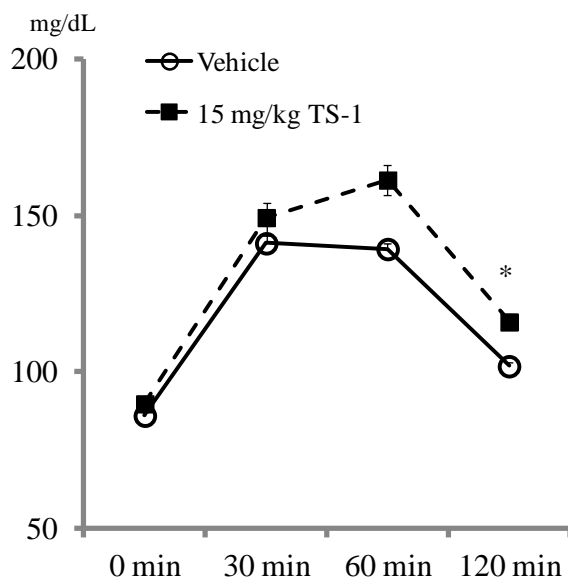


図 5. 血糖値の変化

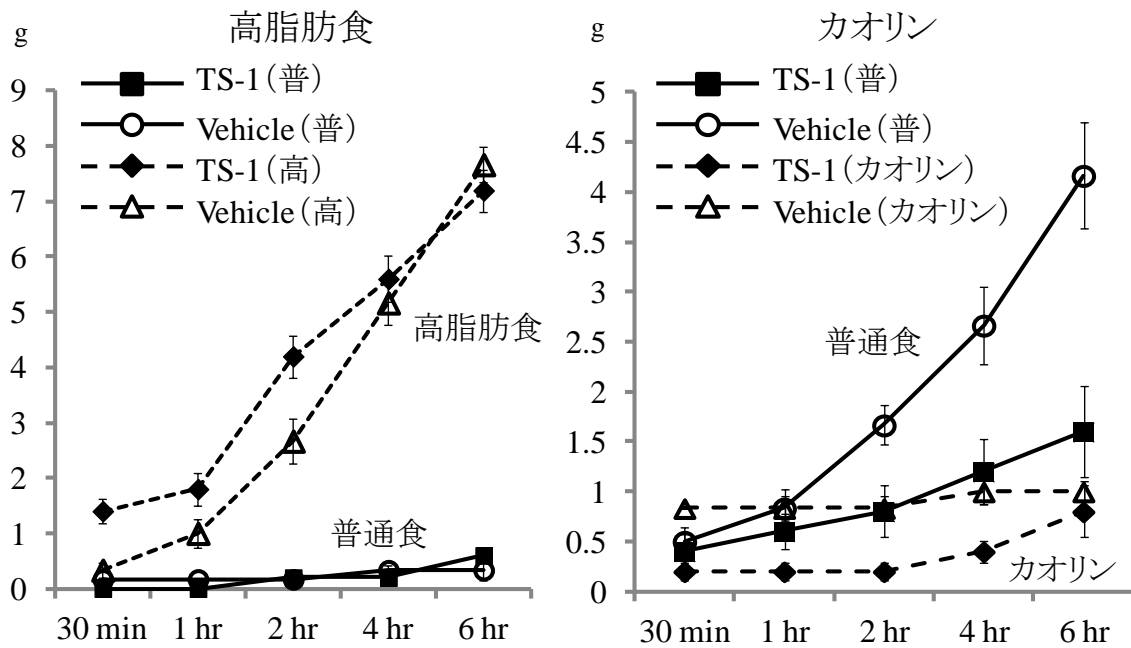


図 6. 高脂肪食とカオリンの摂食量

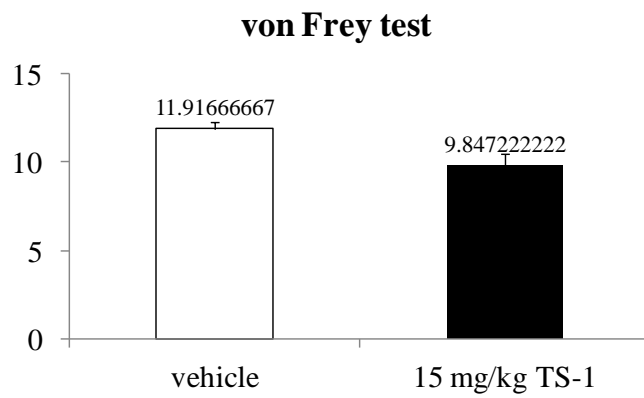
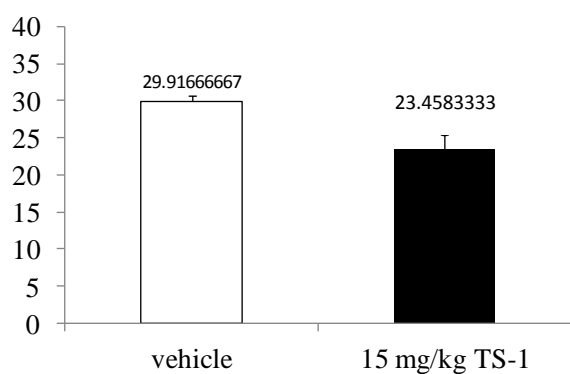


図 7. von Frey test

a) 潜時



b) 回数

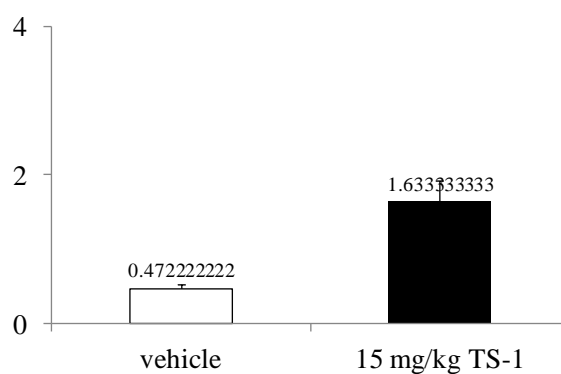


図 8. Acetone test

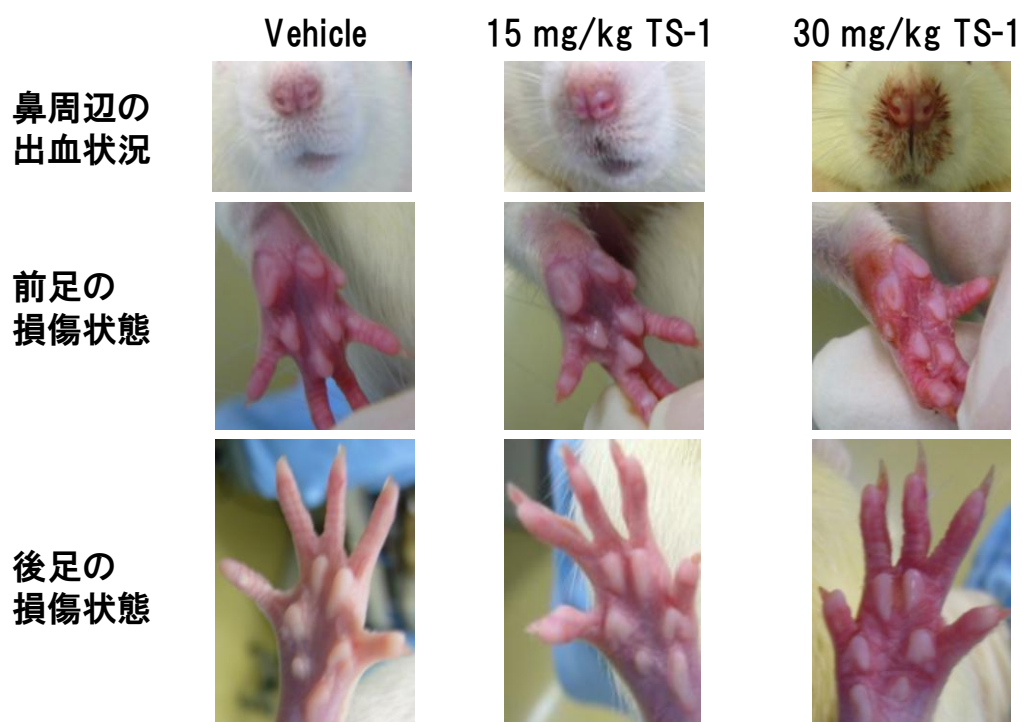


図 9. 皮膚の状態

2-4 考察

本研究では、TS-1 によるラット食欲不振モデルの作成を試みた。明らかな消化管障害がない状況での食欲不振の発現を評価するため、TS-1 15mg/kg および 30mg/kg を 7 日間連日経口投与することにより評価した。その結果、1 サイクル目から 15mg/kg 投与群では体重の増加の抑制が、30mg/kg 投与群では体重減少が認められた。しかしながら、30mg/kg では最終的に全例が死亡したことから、投与量が過剰であると考えられた。

食欲不振の要因を検討するため、運動量と糖負荷試験を行ったところ、TS-1 投与により運動量が減少しなかったことから、倦怠感による食欲不振の可能性は低いものと考えられた。スクロース投与による糖負荷試験においては、TS-1 投与群で負荷後 120 分での血糖値が高かった。原因は明らかではないが、少なくともコントロール群より低いことから、糖吸収と体重減少に関連がある可能性は低いと考えられた。しかしながら、スクロース以外の糖の吸収については本検討では明らかではなく、関連している可能性は否定できなかった。また、カオリンを用いた食事嗜好性並びに吐き気の影響の検討では、両群で嗜好性に違いは認められず、TS-1 投与群では普通食の摂食量が減少していた。このことから、明らかに悪心嘔吐の影響はないものと考えられた。また、皮膚障害の評価として足の皮膚の状態と鼻周囲の状態を視覚的に観察したところ、TS-1 15mg/kg 投与群では、コントロール群と比べ若干の皮膚の硬化や乾燥が見られたが、軽微であった。以上より、本研究で観察された摂食量や飲水量、体重増加抑制は、悪心・嘔吐や倦怠感、糖吸収抑制などによって引き起こされる二次的な食欲不振である可能性は低いと考えられた。本検討の結果より、ラットを用いて TS-1 による食用不振を評価することは可能であり、TS-1 の投与量は 15mg/kg が有力な候補の一つとなることが示唆された。

小括

本章では、がん化学療法における副作用管理について検討した。

第1節では、イブリツモマブ・チウキセタン（ゼヴァリン®）の副作用の発現状況並びにその特徴について検討した。

- 1) イブリツモマブ・チウキセタンの血液毒性について、海外の臨床試験や国内第二相試験の報告と異なり、日本人高齢者では血小板減少が比較的早期に、また Grade 4 に達する例が多く重篤化しやすいことを見いだした。
- 2) 既報との相違の原因として、患者背景として国内第二相試験と患者の年齢層が異なり、当院で高齢者の割合が多かったことが一因と推察された。
- 3) 白血球・好中球減少は、従来の化学療法と比べて遅発的に発現する。イブリツモマブ・チウキセタン投与後は外来でのフォローとなるため、患者への十分な説明と指導が重要であると考えられた。

ゼヴァリン®のような放射免疫療法薬や対象とする患者集団が限定される分子標的薬などでは、少数の患者における臨床試験にて承認されるため、実地臨床での患者層を十分に網羅できていないだけでなく、発売時に人種差や年齢や性別による差などが十分に検討できていない可能性が高い。新薬が早期に使用可能となり、治療選択肢が増えること自体は歓迎されることである。しかしながら、その分情報が少なく、未知の副作用や実地臨床との乖離がある可能性について認識しておく必要がある。従って、このような薬剤では発売後も副作用の発現状況を十分にモニタリングし、その傾向や特徴を把握していくことは極めて重要であり、本検討で得た新たな知見は適正使用に向け有用な基礎

情報となると考えられる。

第 2 節では、TS-1 による食欲不振の改善に向けた新規支持療法の開発を目指し、ラットを用いた食欲不振モデルの作成を試みた。

- 1) 1 cycle から TS-1 投与群において有意に摂食量の減少がみられた。投与量は 15 mg/kg が適切であると考えられた。
- 2) TS-1 投与によって運動量への影響はなく、倦怠感による食欲不振の可能性は低いと考えられた。
- 3) 糖負荷試験において、TS-1 による糖吸収への影響と体重減少の関連性は低い。

がん化学療法による副作用を良好にマネジメントすることは、患者の苦痛を軽減し QOL を高めるだけでなく、治療の完遂に導くことで治療効果の向上につながる。がん化学療法の副作用を把握し、適切な支持療法を提供すること、また有効な支持療法が確立していない副作用に対して、新しい支持療法を探索していくことは薬剤師の責務であるとする。

第3章 医療経済学的検討

第1節 軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法の院内統一による臨床効果の検証及び経済評価

1-1 緒言

悪心嘔吐は、がん化学療法において患者の苦痛の大きい副作用の一つである。化学療法に伴う悪心嘔吐（以下、CINV：Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting）について、院内ガイドラインを策定することは、臨床的並びに医療経済学的に有用であることが報告されている³⁸⁻⁴⁶⁾。しかしながら、これらの報告は高度から中等度催吐リスクの化学療法に対する制吐療法に関するものであり、軽度催吐リスクの化学療法（以下、LEC：Low Emetogenic Chemotherapy）を対象とした報告はない。

CINV に対する予防的制吐療法については、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology:ASCO）^{47,48)}、米国包括的がん情報ネットワーク（National Comprehensive Cancer Network:NCCN）⁴⁹⁾や国際がんサポーターブケア学会（Multinational Association for Supportive Care in Cancer:MASCC）⁵⁰⁾より国際的なガイドラインが公表されており、LEC に対してはデキサメタゾン単剤が推奨されている。しかしながら、LEC の CINV に対する制吐療法については、最適な制吐療法を検討した臨床試験がなくエビデンスに乏しいことから、その効果と安全性を懸念する意見もある^{51,52)}。実際、LEC の CINV に対してはデキサメタゾン単剤ではなく、5HT₃受容体拮抗薬単剤や5HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンとの併用といった処方がしばしば行われている^{53,54,55)}。国立病院機構九州がんセンターでは、これまで CINV に対する制吐療法は、診療科毎または担当医師の判断で決定されていた。2008 年、より適切な制吐療法を提供するため、化学療法運営委員会にて院内ガイドラインを策定した。その結果、乳がん患者に対するドセタキセル療法（軽

度催吐リスク)の制吐療法がオンダンセトロン4mgとデキサメタゾン8mgの併用から、デキサメタゾン12mg単剤へ変更となった。本研究では、ドセタキセルによるLECのCINVに対する制吐療法,^{49-51,56)}をデキサメタゾン単剤に統一することによる臨床効果の検証並びに医療経済学的評価を行った。

1-2 方法

1-2-1 対象患者

九州がんセンターは 411 床を有するがん専門病院である。化学療法運営委員会は医師 12 名，薬剤師 1 名，看護師 11 名および事務職員 1 名で構成されている。

九州がんセンターにおいてドセタキセル療法を受けた乳がん患者について，制吐療法変更前（2008 年 4 月～9 月）41 例と制吐療法変更後（2008 年 11 月～2009 年 4 月）56 例を対象として制吐効果と安全性を比較検討し，制吐剤変更による経済評価を行った。対象としたすべての患者は，ドセタキセル療法 ($70\text{--}75\text{mg/m}^2$) を受ける前に FEC 療法 (5-Fu 500 mg/m^2 ，エピルビシン 100 mg/m^2 ，シクロホスファミド 500 mg/m^2) または EC 療法 (エピルビシン 100 mg/m^2 ，シクロホスファミド 600 mg/m^2) を 4 コース施行された。

LEC を受けた患者すべてを対象とした経済効果の推定は，上記期間のすべてのコースを対象に算出した。当研究は，九州がんセンターの倫理委員会の承認を得て行った。

1-2-2 院内制吐療法ガイドラインの策定

2008 年 9 月，九州がんセンターの化学療法運営委員会は，制吐療法の院内ガイドラインの策定を行うため，制吐療法小委員会を結成した。当該小委員会は，前述の医師 8 名，薬剤師 1 名で構成された。薬剤師は，2008 年 4 月から 8 月の間に化学療法を受けたすべての患者の制吐療法の内容を精査した。薬剤師と制吐療法小委員会委員長は，共同で精査した院内の制吐療法の現状を加味した上で ASCO，NCCN，MASCC の制吐療法ガイドラインを参考に院内制吐療法ガイドラインの素案を策定した。この素案を制吐療法小委員会に提案した。院内ガイドラインの素案の妥当性や問題点等を議論し，2 回目の委員会にて承認された。院内ガイドラインにおいて，LEC に対しては，デキサメタゾン 12mg 単剤が推奨された。2008 年 10 月，院内ガイドラインは最終的に化学療法運

営委員会にて承認された。制吐剤のオーダーセットは、オーダーリングシステムに登録されている各化学療法レジメンに組み込む形で事前登録された。主治医の判断で必要に応じて事前登録された制吐剤のオーダーを修正することは可能とした。

1-2-3 ドセタキセル施行患者における院内ガイドライン適用による臨床効果の検討

院内ガイドライン策定前は、ドセタキセル療法を受けたすべての患者は、制吐療法としてオンダンセトロン 4mg とデキサメタゾン 8mg を 100mL の生理食塩水に溶解して 30 分で投与された。一方、院内ガイドライン策定後は、デキサメタゾン 12mg を生理食塩液 100mL に溶解して 30 分で投与された。院内ガイドライン策定前後何れにおいても、ドセタキセルの浮腫予防を目的として、デキサメタゾン 4mg が 1 日目夕方から 2 日間投与された。院内ガイドライン策定によるコスト削減につて評価するために、院内ガイドライン適用前後における制吐効果と副作用を比較検討した。クリニカルパス⁵⁷⁾を含むカルテ情報を元に、悪心嘔吐の発現並びに副作用について後方視的に調査した。副作用は、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(CTCAEv3.0 日本語訳)を用いて評価した。

1-2-4 軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法における院内ガイドライン策定による経済学的評価

院内ガイドライン策定による経済効果を評価するために、医療者の視点から費用最小化分析を行った。

コスト削減効果を見積もるために、院内ガイドライン策定前後におけるすべての LEC 施行患者の制吐剤の薬剤費を比較した。院内ガイドライン策定にかかる人件費についても計算した。制吐剤の薬剤費は、それぞれオンダンセトロン 4mg が 6, 123 円、デキサメタゾン 8mg が 406 円、100mL の生理食塩液が 97 円である。ガイドラインの素案作成、会議並びにオーダーシ

テムの変更作業に要した時間を計測した。制吐療法変更に要した人件費を算出するため、厚生労働省統計表「賃金構造基本統計調査」⁵⁸⁾から、1 時間あたりの賃金を医師 4,962 円、薬剤師 2,028 円として計算した。

1-2-5 統計解析

統計解析は、SPSS X, ver.11 (SPSS inc., Chicago, IL, USA)を用いて行った。患者背景については、 χ^2 検定, Fisher's exact test, Student's t-test を用いて 2 群間の比較を行った。副作用の発現頻度については、 χ^2 検定, Fisher's exact test を用いて 2 群間の比較を行った。何れも $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

1-3 結果

1-3-1 ドセタキセル療法に対する制吐療法における院内ガイドライン策定による臨床効果と経済学的効果の検討

院内ガイドラインの策定による統一前 41 名 (151 コース) と 56 名 (205 コース) について、それぞれ後方視的に調査した。院内ガイドライン策定により、制吐療法はオンダンセトロン 4mg とデキサメタゾン 8mg の併用から、デキサメタゾン 12mg 単剤へ変更となった。患者背景を表 1 に示す。

	OND + DEX (変更前)	DEX (変更後)	<i>p</i> 値
症例数	41	56	-
施行コース数	151	205	-
年齢 (mean ± S.D.)	50.2 ± 11.6	50.8 ± 8.9	0.751 ^b
ドセタキセルの投与量 (mg/m ²)	71.7 ± 2.4	71.6 ± 2.3	0.838 ^b
ECOG PS 0 – 1 (%)	41 (100%)	56 (100%)	-
嘔吐歴 ^a (%)			
全グレード	14 (34.1%)	20 (35.7%)	0.873 ^c
グレード 2 以上	5 (12.2%)	8 (14.3%)	0.765 ^c
アルコール摂取 (%)			
なし	17 (41.5%)	25 (44.6%)	0.755 ^c
時々	20 (48.8%)	27 (48.2%)	0.956 ^c
毎日	4 (9.8%)	4 (7.1%)	0.458 ^d
不安が強い (%)	6 (14.6%)	7 (12.5%)	0.761 ^c
併用薬 (%)			
H ₂ blocker	1 (2.4%)	2 (3.6%)	0.616 ^d
睡眠薬	10 (24.4%)	14 (25.0%)	0.945 ^c
下剤	11 (26.8%)	8 (14.3%)	0.124 ^c

OND オンダンセトロン, DEX デキサメタゾン, PS パフォーマンス・ステータス

a 化学療法歴は EC または FEC 療法

b Student's t-test. c Chi-square test. d Fisher's exact test.

表 1. 患者背景.

何れの群においても、医療用麻薬や放射線療法の併用、消化管障害や転移は認められなか

った。患者背景について、2 群間に差は見られなかった。

	OND + DEX (n=41) (変更前)	DEX (n=56) (変更後)	p 値
悪心			
グレード 1	8 (19.5%)	9 (16.1%)	0.660 ^a
グレード 2 以上	0 (0%)	0 (0%)	-
嘔吐			
グレード 1	1 (2.4%)	0 (0%)	0.423 ^b
グレード 2 以上	0 (0%)	0 (0%)	-
便秘			
グレード 1	12 (29.3%)	15 (26.8%)	0.788 ^a
グレード 2	2 (4.9%)	2 (3.6%)	0.566 ^b
グレード 3 以上	0 (0%)	0 (0%)	-
全グレード	14 (34.1%)	17 (30.4%)	0.693 ^a
不眠			
グレード 1	7 (17.1%)	10 (17.9%)	0.920 ^a
グレード 2 以上	0 (0%)	0 (0%)	-
消化不良			
グレード 1	0 (0%)	0 (0%)	-
グレード 2 以上	0 (0%)	0 (0%)	-

OND オンダンセトロン, DEX デキサメタゾン

a Chi-square test. b Fisher's exact test.

表 2. 制吐効果と制吐薬に関連する有害事象

悪心嘔吐の発現は、何れもグレード1であり制吐剤の追加処方を要した例はなかった(表2)。
悪心の発現頻度(19.5% vs. 16.1%)と嘔吐の発現頻度(2.4% vs. 0%)について、院内ガイドライン策定前後で有意差は認められなかった。2 群ともに制吐剤の追加投与もなかった。
便秘(Grade1:29.3% vs. 26.8%, Grade2:4.9% vs. 3.6%)や不眠(Grade1:17.1% vs. 17.9%)について、2 群間に有意差は見られなかった。便秘、不眠と消化器障害に対して、追加の支持

療法を要した例は認められなかった。

すべての乳がん患者の制吐療法をオンダンセトロンとデキサメタゾン 8mg の併用からデキサメタゾン単剤へ変更したことにより、院内ガイドライン策定後の薬剤費はドセタキセル療法 1 コースあたり 6,626 円から 773 円に減少した。

1-3-2 軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法に対する院内ガイドライン策定による経済効果

院内ガイドライン策定前、オンダンセトロン 4mg とデキサメタゾン 8mg の併用による制吐療法は、LEC 1,476 コースのうち 822 コース(55.7%)で使用されていた(表 3)。デキサメタゾン 12mg 単剤とオンダンセトロン 4mg とデキサメタゾン 4mg の併用は、それぞれ 297 コース(20.1%)と 288 コース(19.5%)であった。院内ガイドライン策定前の制吐療法の全薬剤費は、7,975,209 円であった。院内ガイドライン策定後、デキサメタゾン 12mg 単剤は 1,198 コース中 824 コース(68.8%)で、オンダンセトロン 4mg とデキサメタゾン 4mg の併用は 336 コース(28.0%)で使用されており、制吐療法の全薬剤費は 3,024,790 円であった。1 コースあたりの薬剤費は、5,403 円から 2,524 円に削減された。

九州がんセンターでは、12 ヶ月(2008 年 4 月～9 月, 2008 年 11 月～2009 年 4 月)の間に LEC が 2,674 コース施行された。従って、年間のコスト削減効果は 7,690,424 円と見積もられた。表 4 に示すとおり、LEC に対する制吐療法の院内ガイドライン策定に要した時間は、薬剤師が 7.42 時間であり、医師が 7.67 時間であった。総人件費は 53,099 円であった。

制吐療法	薬剤費 (円)	変更前		変更後	
		コース数	薬剤費 (円)	コース数	薬剤費 (円)
AZA 10 mg + DEX 8 mg	6,610	58	383,380	26	717,860
OND 4 mg + DEX 8 mg	6,626	822	5,446,572	0	0
OND 4 mg + DEX 4 mg	6,448	288	1,857,024	336	2,166,528
GRA 3 mg	6,466	11	71,126	13	84,058
DEX 12 mg	731	297	217,107	824	602,344
計	-	1,476	7,975,209	1,198	3,024,790
1 コースの薬剤費 (円)			5,403		2,524

AZA アザセトロン, DEX デキサメタゾン, OND オンダンセトロン, GRA グラニセトロン

表 3. 制吐療法変更前後の薬剤費

種類	要した時間 (時間) ^a		コスト(円) ^b
	薬剤師	医師	
制吐療法の事前調査	3.50	0	7,091
院内ガイドラインの素案作成	2.00	2.00	13,978
事前協議	0.17	0.17	1,188
制吐療法統一小委員会 (2 回)	1.00	4.00	21,878
オーダーリングシステム登録作業	0.75	1.50	8,964
計	7.42	7.67	53,009

a 制吐療法統一小委員会メンバー : 医師 8 名, 薬剤師 1 名

b 厚生労働省統計表「賃金構造基本統計調査」: 薬剤師 2,026 円/時間, 医師 4,963 円/時間

表 4. 制吐療法の院内ガイドライン策定に要した人件費

1-4 考察

ドセタキセルは LEC に分類される抗がん剤^{50,56)}であり、標準的な乳がんの術後補助療法^{59,60)}の一つである。制吐療法の院内ガイドライン策定後、術後補助療法としてエピルビシンを含む化学療法後にドセタキセルを投与された患者に対する制吐療法は、オンダンセトロン 4mg とデキサメタゾン 8mg の併用からデキサメタゾン 12mg 単剤へと変更となった。我々は、これら 2 つの制吐療法の臨床効果と院内ガイドラインの策定によってもたらされる経済効果について検討した。

本研究では、CINV の発現率について、これら 2 つの制吐療法の間には有意な差は認められなかった。デキサメタゾン単剤群では便秘の発現が少ないのではないかと予想されたが、2 群間に差は見られなかった。オンダンセトロンとデキサメタゾン併用群では、デキサメタゾン単剤群より下剤使用の割合が若干多かった。これは、オンダンセトロンによる便秘の影響と推察される。Vardy ら⁶¹⁾は患者への質問票を用いて、抗がん剤による遅発性嘔吐予防目的のデキサメタゾンによる副作用について調査している。そこでは、中等度から重度の症状として、不眠(45%)、消化器症状(27%)、興奮(27%)、食欲増進(19%)、体重増加(16%)と挫創(15%)を報告している。本研究では、不眠は 17.9%であり、程度はすべてグレード 1 であった。その他のデキサメタゾンに関連する副作用は、診療録とクリニカルパスに記載がなかった。これらの理由は明確ではないが、個人差やデキサメタゾンの用量に起因すると考えられる。

予想通り、制吐療法のコストはデキサメタゾン単剤群が低かった。すべての LEC において削減される薬剤費は、最初の一年間で 7,690,424 円と見積もられた。デキサメタゾン単剤による制吐療法は、5HT₃ 受容体拮抗薬を含む制吐療法と同等の効果であり、結果としてより低コストであることが示唆された。

ASCO^{47,48)}や MASCC⁴⁹⁾の制吐療法ガイドラインによると、LEC に対しては、デキサメタゾン 8mg 単剤が推奨されている。一方、NCCN ガイドライン⁵⁰⁾は、デキサメタゾン 12mg 単剤が推奨

されている。しかしながら、LEC に対する制吐薬としてのデキサメタゾンの至適用量について検討した臨床試験はない。九州がんセンターにおいては、院内ガイドラインの策定以前に LEC の制吐療法として、一部の医師はデキサメタゾン 12mg を処方していたが、8mg を処方する医師はいなかった。従って、12mg の方が推奨用量として受け入れやすかった。院内ガイドライン策定後、LEC に対してはデキサメタゾン 12mg 単剤の処方の割合が、20.1%から 68.8%へ大幅に増加した。LEC におけるデキサメタゾンの用量を検討した臨床試験はないが、イタリアの制吐療法の研究グループがアンスラサイクリン、カルボプラチン、あるいはシクロホスファミドによる治療を受けた患者に対する制吐療法のランダム化試験にて、オンダンセトロンと併用するデキサメタゾンの量は 8mg が適切であると報告している⁶²⁾。加えて、不眠、うつ、気分変動、消化不良、高血糖や高血圧などの副作用のリスクは用量と相関すると考えられるとしている。本後方視的研究では、ドセタキセル療法施行時の悪心嘔吐、不眠、便秘と消化不良のみを評価した。院内ガイドラインでは、デキサメタゾンは 12mg を推奨用量としたが、8mg とすることで制吐効果を損ねずに副作用を軽減できる可能性はある。デキサメタゾン 12mg と 8mg の比較検討することは、院内ガイドライン改訂に向けた今後の課題である。

院内ガイドラインを策定する前は、オンダンセトロン 4mg とデキサメタゾン 8mg の併用が最も多く用いられていた。ASCO と MASCC ガイドラインでは、オンダンセトロンの推奨用量は 0.15mg/kg、NCCN ガイドラインでは 8-12mg (最大 32mg)とされているが、日本の承認用量は 4mg である。これは、日本人のがん患者における臨床試験に基づいている⁶³⁾。本研究の結果、多職種からなる委員会にて院内ガイドラインを策定することにより、LEC に対する制吐療法の適正化が促進され、患者ケアの質を低下させることなく薬剤費を削減されることが示唆された。制吐療法の院内ガイドラインを策定することで、臨床効果の向上や経済学的効果が得られたことを示すいくつかの報告³⁸⁻⁴⁶⁾がある。しかしながら、我々の知る限り、本研究は LEC に対する制吐療法の統一による経済効果を示した初めての報告である。

本研究の結果の解析については、いくつかの限界がある。第一に盲検化並びにランダム化された前向き試験ではなく、制吐療法に起因する副作用は診療録により評価していること、第二に乳がん術後補助療法のドセタキセル療法のみを対象に院内ガイドライン策定前後の臨床効果を比較検討していること、第三に薬剤費と人件費は日本の基準で検討していることが挙げられる。また、本研究ではデキサメタゾンの至適用量については明らかとならなかった。しかしながら、これらの限界を考慮しても、LEC に対する制吐療法としてデキサメタゾン単剤は適切であると考えられる。

第2節 今後の展望

LEC に対する制吐療法については、ランダム化比較試験など質の高いエビデンスがなく^{48,54)}、専門家のコンセンサスによって策定されている。LEC については、国内外のガイドラインではデキサメタゾン単剤が推奨されている。本研究では、LEC の一つであるドセタキセル⁴⁷⁻⁵⁰⁾について、後ろ向き調査としてガイドライン推奨のデキサメタゾン単剤と 5HT₃ 受容体拮抗薬を含む処方制吐効果に差はなく、制吐療法をガイドライン推奨のデキサメタゾン単剤に統一することで、患者ケアの質を低下させることなく大幅な薬剤費削減につながる可能性を報告した。これにより、九州がんセンターにおける制吐療法ガイドラインの遵守率は向上した。しかしながら、海外（欧州）の調査では、LEC に対する制吐療法については、ガイドラインの遵守率は低く、約 70%でガイドライン上過剰処方と考えられる 5HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの併用や 5HT₃ 受容体拮抗薬単剤が使用されていると報告されている⁶⁴⁾。さらに、九州地区の国立病院機構病院を対象としたアンケート（2013 年 2 月実施、回答率 94.4%）では、LEC に対する制吐療法のガイドライン遵守率は約 50%であり、約半数の施設では、欧州の報告と同様に 5HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの併用や 5HT₃ 受容体拮抗薬単剤が使用されていた。5HT₃ 受容体拮抗薬は高価な薬剤であり、過剰処方は医療経済や副作用のリスクの面で問題である。そこで、本研究の限界を補完し、LEC に対する制吐療法のエビデンスを構築するため、九州地区国立病院機構病院 15 施設による多施設共同の前向き観察研究「軽度催吐リスク化学療法時の悪心嘔吐の観察研究」に着手した（研究代表者：林稔展、九州がんセンター倫理委員会承認番号：2013-79）。2013 年 9 月 10 日に 1 例目が登録された。この研究では、ドセタキセルのみならずすべての LEC を対象とし、悪心嘔吐の制御状況を調査し、抗がん剤の種類、制吐療法と患者背景を併せて解析することで CINV のリスク因子を探索する。これにより、ガイドラインの妥当性をさらに詳細に

検証し、LEC に対する制吐療法のエビデンスを構築することで、処方の標準化並びに最適化につながり、患者ケアの質の向上や大幅な医療費削減につながることを期待される。

研究計画の概要

方法

患者日記、症例報告書による CINV の発現に関するデータの収集

多施設共同前向き観察研究として、各参加施設において以下データ収集を行う。

1. LEC を初めて受ける患者を対象に調査を行う。
2. 文書による同意を得た患者に抗がん薬投与開始から 5 日間患者日記を記入していただく。
3. 記入は抗悪性腫瘍薬の投与開始日より 5 日間、毎日行うものとする。
4. 研究協力者は、被験者の患者背景(患者イニシャル, 性別, 患者 ID(院内患者番号)), 生年月日, 治療歴(放射線治療の有無, 軽度催吐性以下の抗悪性腫瘍剤使用の有無, 抗悪性腫瘍薬 投与前の抗不安薬使用の有無, オピオイド使用の有無), 飲酒歴, CINV の危険因子(乗り物酔いの有無, 妊娠に関連した嘔吐の有無), Performance Status, 臨床検査値(ヘモグロビン, アルブミン), 癌化学療法レジメン(抗悪性腫瘍薬の種類と投与量, 投与期間), 制吐治療, 救済治療の内容を症例報告書に記入する。
5. 患者日記並びに症例報告書は研究協力者が回収し, 所定の封筒により研究事務局へ郵送する。

消化器症状の評価期間は、軽度催吐性の抗悪性腫瘍薬投与開始(0 時間)から 120 時間(5 日目の就寝時まで)とし、0~120 時間を全期間、0~24 時間を急性期、24~120

時間を遅発期と定義する。

評価項目

1) 主要評価項目

- ・ 全期間における CINV の発生率（抗悪性腫瘍薬別，制吐療法別，リスク因子別）
- ・ 急性期と遅発期における CINV の発生率（抗悪性腫瘍薬別，制吐療法別，リスク因子別）

2) 副次的評価項目

- ・ CINV の頻度分布（抗悪性腫瘍薬別，制吐療法別，リスク因子別）
- ・ 食事の摂取状況（抗悪性腫瘍薬別，制吐療法別，リスク因子別）
- ・ 救済治療の頻度（抗悪性腫瘍薬別，制吐療法別，リスク因子別）

実施期間

研究期間は，倫理委員会の承認日から 1 年間とする。ただし症例の登録状況により期間を延長もしくは短縮することもある。

目標症例数

200 例（参加施設合計）

症例数設定の根拠

過去の複数のドセタキセルの臨床試験の報告⁶⁵⁻⁶⁷⁾から LEC の悪心嘔吐の発現率を 35% と見積もり，多変量解析にて考えられるリスク因子 13 項目を検討するためには最低 65 イベント（悪心または嘔吐の発現）を必要とするため，症例数は 186 例必要となる。脱落等を考慮して最低限の目標症例数を 200 例と設定した。

ただし、データの精度を上げるため、期間内で可能な限り多くの症例を収集する。

統計解析責任者

国立病院機構 九州がんセンター 腫瘍統計学研究室

下川 元継

参加施設

国立病院機構 九州がんセンター

国立病院機構 九州医療センター

国立病院機構 福岡病院

国立病院機構 福岡東医療センター

国立病院機構 小倉医療センター

国立病院機構 佐賀病院

国立病院機構 嬉野医療センター

国立病院機構 長崎医療センター

国立病院機構 熊本医療センター

国立病院機構 熊本再春荘病院

国立病院機構 熊本南病院

国立病院機構 別府医療センター

国立病院機構 都城病院

国立病院機構 鹿児島医療センター

国立病院機構 沖縄病院

統計解析

観察研究として悪心嘔吐の発現頻度を算出すると共に、CINV の発現に関与する年齢、過去の嘔吐経験の有無などのリスク因子の抽出について、ロジスティック回帰分析を用いて検討する。P<0.05 を有意差ありとする。

対象となる個人の人權の擁護

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。登録患者の氏名は参加施設から研究事務局へ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われ、患者名など第三者が当該施設の職員やデータベースの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が登録・研究事務局のデータベースに登録されることはない。

患者データのやりとりは、紙、電子媒体の如何に関わらず、症例登録並びに有害事象等報告書を除き、郵送あるいは手渡しすることを原則とする。

対象となる個人への利益と不利益

本研究は日常診療による観察研究であり、被験者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。また、本研究は日常診療による観察研究であるが、患者日記の記入を行うことから、その記載に1日当たり5分程度の時間を要する。しかし、これは被験者の症状や治療経過に影響を与えないと考えられる。

対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

本試験への参加については、患者本人の自由意思により同意を文書で取得する。その

際、患者本人が本試験の趣旨を十分に理解できるよう努めることとする。登録に先立って、研究担当者は患者本人に施設の倫理委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、口頭で説明する。

小括

本章では、がん化学療法に対する制吐療法について、特に LEC に対する制吐療法の院内ガイドラインを策定し統一することによる臨床効果の検証と経済評価を行った。

- 1) DEX 単剤療法は OND+DEX 併用療法と制吐効果および安全性は同等であることが確認された。
- 2) 費用最小化分析を行った結果、制吐療法の DEX 単剤への統一は大幅なコスト削減につながることを示唆された。

LEC に対する制吐療法として、DEX 単剤療法は OND+DEX 併用療法と制吐効果および安全性は同等であり、患者ケアの質を低下させることなくコストを削減できることが示唆された。

また、さらに質の高い情報にてエビデンスを構築するため、多施設共同前向き観察研究「軽度催吐リスク化学療法時の悪心嘔吐の観察研究」を開始した。これにより、軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法のさらなる最適化並びに標準化の推進につながり、患者ケアの質向上と経済効果が期待される。

第4章 適正使用推進に向けた処方実態の調査

第1節 エルロチニブの投与量並びに適正使用に関する実態調査

1-1 緒言

がん薬物療法の治療成績は、分子標的薬の普及により大きく向上している。エルロチニブ（図1）は、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）の一つであり、二次治療以降の非小細胞肺癌患者において生存期間の延長が証明された⁶⁸⁾。

エルロチニブの標準投与量は、欧米と同様に最大耐用量（maximum tolerable dose: 以下、MTD）とほぼ同量の150mgとされている。そのため、標準投与量が

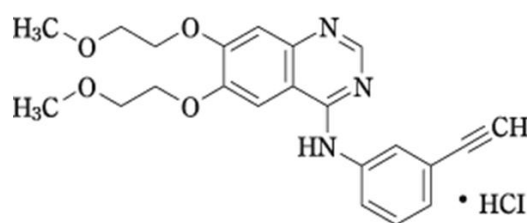


図1. エルロチニブの構造式

MTDの約3分の1である類薬のゲフィチニブより副作用の発現が多い。また、海外臨床試験¹⁾においては、エルロチニブ投与群で副作用による休薬・減量を要したのは27%と報告されている。一方、国内第二相試験⁶⁹⁾においては42.6%と報告され、日本人における副作用の発現頻度は欧米人より高いことが臨床上指摘されている。そのため、標準量で治療継続困難な症例も少なくなく、副作用に応じた用量調節が行われている。エルロチニブは生存期間の延長¹⁾のみならず、咳、呼吸困難感、疼痛などの症状を改善し、患者のquality of life（以下、QOL）を向上させる⁷⁰⁾ことも報告されており、服用を長期に継続することが重要と考えられる。治療継続のためには、薬剤の適正使用と副作用管理が重要である。

そこで、投与量並びに減量・中止の状況とその理由について実態調査を行い、さらに減量・中止に影響を及ぼす患者因子について検討した。

1-2 方法

1-2-1 対象

2011 年 1 月 1 日～3 月 31 日の期間に、日本病院薬剤師会学術第 2 小委員会の協力施設、56 施設においてエルロチニブを服用した患者 279 名を対象とした。本研究は、研究責任者が所属する熊本市民病院医療倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：225）。

1-2-2 調査項目

年齢、性別、体表面積、投与量、中止および減量の理由を処方せん、診療録、医療情報システムなどより後方視的に調査した。

1-2-3 解析方法

減量・中止の状況とその理由、服用指示については全症例を対象に解析した。減量・中止に影響を及ぼす背景因子については、臨床的有用性が得られたと考えられる症例について検討するため、病勢進行による中止(以下、PD)の症例を除いて解析した。調査期間中に投与開始となった症例を初回投与例（以下、初回例）とし、調査開始時に継続服用中であった症例を維持投与例（以下、維持例）とした。初回例と維持例は別集団として解析した。調査期間の最終量を解析に用いた（図 2）。

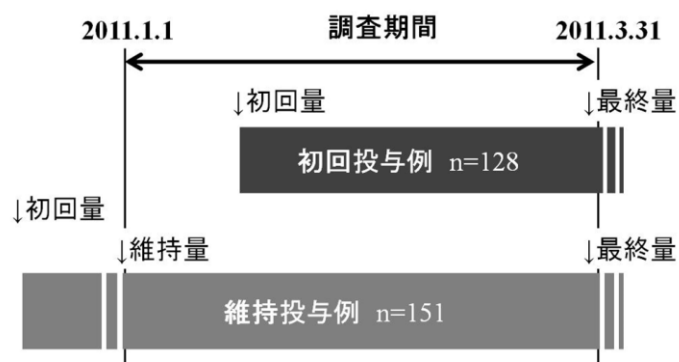


図 2. 投与量データの取り扱い

1-2-4 統計解析

2 群間の比較には χ^2 検定もしくは対応のない t 検定を行った。解析には SPSS ver.20 を用い、危険率 5%未満($p<0.05$)を有意差ありとした。

1-3 結果

1-3-1 患者背景

患者背景を表 1 に示す。各項目の間に差は認められなかった。

	初回投与例	維持投与例	全症例
症例数	128	151	279
性別（男/女）	58 / 70	71 / 80	129 / 150
平均年齢 *	67.1±11.2	67.0±11.2	67.1±11.2
65 歳未満 / 65 歳以上	48 / 80	63 / 88	111 / 168
体表面積 *	1.54±0.19	1.52±0.18	1.53±0.18

* Mean ± S.D.

表 1. 患者背景

1-3-2 投与量と減量，中止の有無

エルロチニブの投与量と減量並びに中止の割合，その内訳を図 3 に示した。

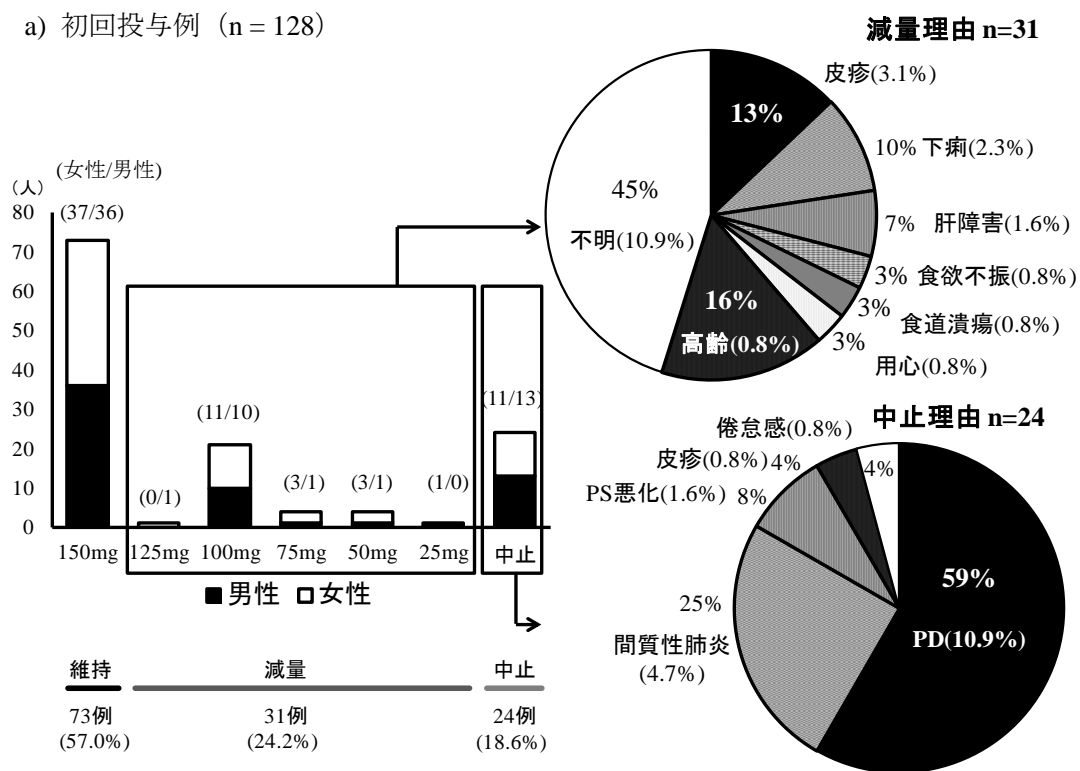
1-3-3 服用指示と減量，中止

処方せん上，食後や食前など空腹時以外の不適切な服用指示が 25 例（9.0%）に認められた。不適切な用法指示が減量，中止に影響するかどうかは明確ではなかった。

1-3-4 減量，中止に影響を及ぼす背景因子

初回例，維持例ともに減量・中止となった症例の年齢は，標準量を維持した症例と比較して有意に高かった（表 2）。エルロチニブの減量・中止に及ぼす因子について，初回例と維持例の何れにおいても，年齢 65 歳以上で有意に減量・中止が多かった（図 4）

a) 初回投与例 ($n = 128$)



b) 維持投与例 (n = 151)

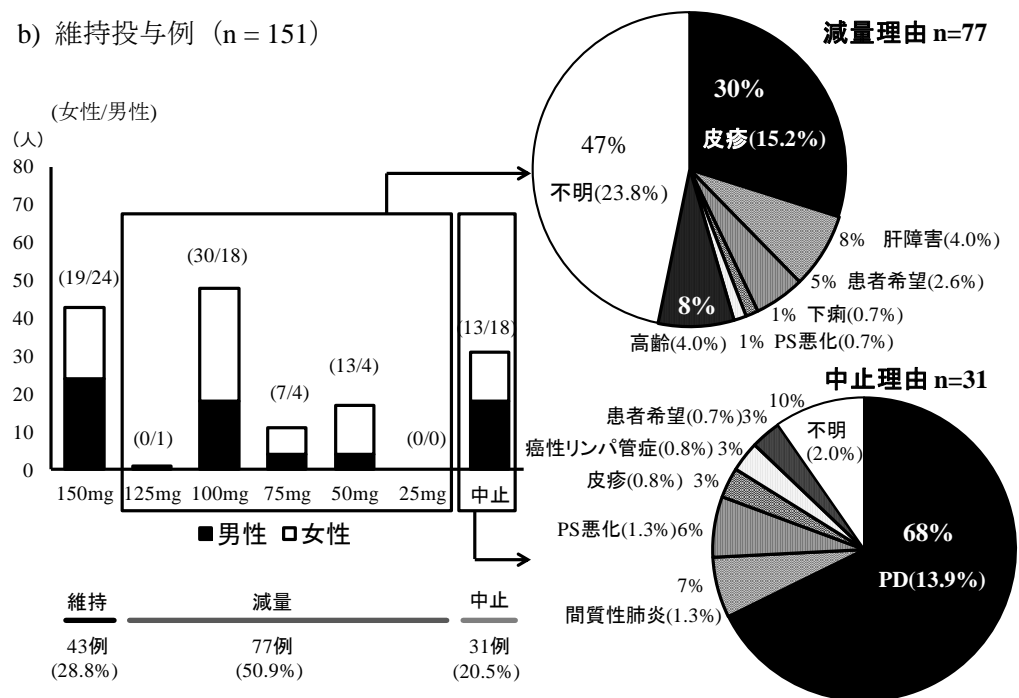


図3. 減量・中止の割合とその内訳

a) 初回投与例 (PD を除く)

	減量・中止なし n = 67	減量・中止あり n = 39	p 値
性別 (男/女)	34 / 33	16 / 23	0.334
年齢*	65.6 ± 10.5	70.1 ± 10.2	< 0.05
体表面積(m ²)*	1.57 ± 0.20	1.50±0.18	0.103

b) 維持投与例 (PD を除く)

	減量・中止なし n = 38	減量・中止あり n = 76	p 値
性別 (男/女)	20 / 18	27 / 49	0.080
年齢*	63.8 ± 11.3	69.8 ± 8.94	< 0.05
体表面積(m ²)*	1.55 ± 0.18	1.49±0.16	0.066

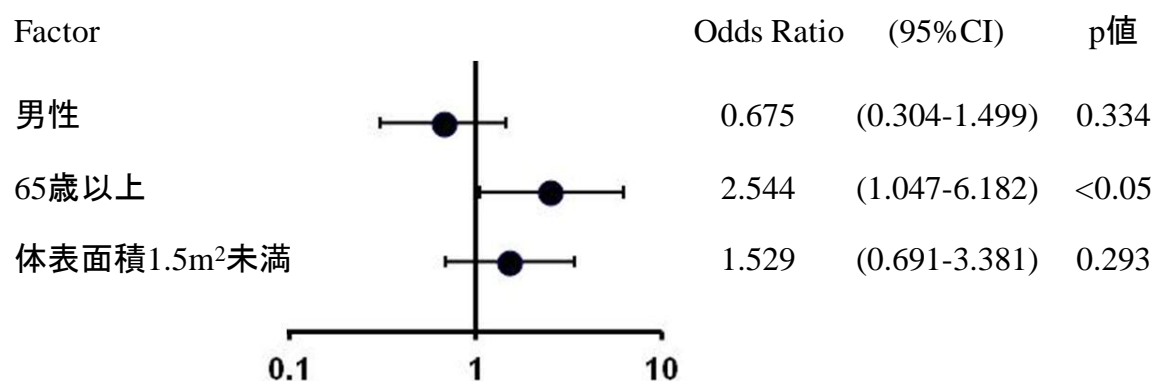
* Mean ± S.D.

a χ^2 検定

b 対応のない t 検定

表 2. 患者背景と減量・中止

a) 初回投与例 (PD を除く)



b) 維持投与例 (PD を除く)

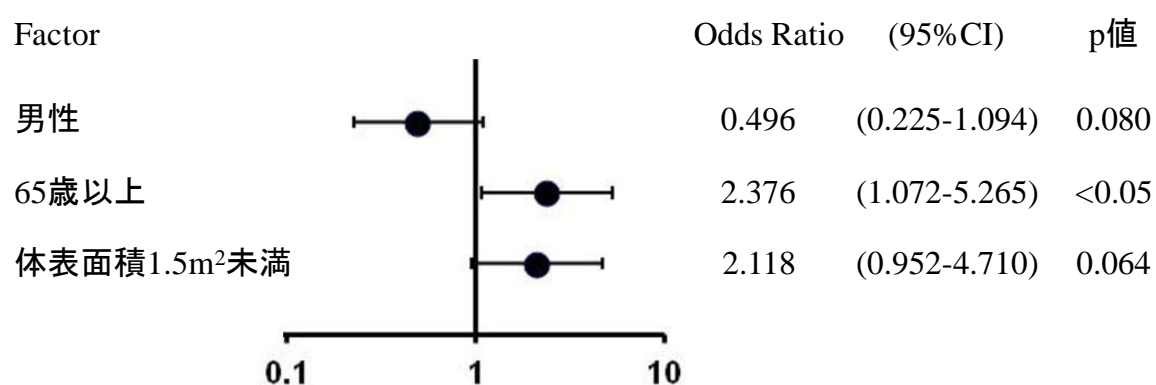


図 4. 減量, 中止に及ぼす患者因子

1-4 考察

本研究では、エルロチニブにおける投与量および適正使用に関する実態調査を行った。投与量については、標準量を維持した症例が初回例で 57.0%, 維持例では 28.8%であり、多くの症例で用量調節を必要としていた。投与中止理由は初回例、維持例ともに PD が最も多かった。副作用による中止は、間質性肺疾患（以下、ILD）によるものが最も多く、パフォーマンス・ステータス（以下、PS）悪化、皮疹がこれに続いた。ILD の発現時期は国内臨床試験と類似しており、投与初期は注意深い観察と初期症状の指導が重要であると考えられた。減量理由は、皮疹が最も多く、維持例では 30%と初回例の 13%より頻度が高くなっていた。重篤な皮疹は減量・中止につながる副作用の一つであるが、エルロチニブは皮疹が強いほど生存期間が延長する⁷¹⁾ことが報告されており、ステロイド外用剤などによる適切な対策を行いながら服用継続することが重要と考えられる。次に、減量・中止に影響を与える患者因子について検討した。三露らは、年齢 65 歳以上とアルブミン値 3.8g/dL 以下が、エルロチニブの服用継続に影響する有意な因子⁷²⁾と報告している。本研究においても、減量・中止を要した症例の平均年齢が標準量を維持した症例と比べ有意に高く（表 2）、また年齢 65 歳以上が減量・中止に影響する有意な因子であることが示唆された（図 4）。年齢のカットオフ値については ROC 曲線にて検討したが、明確なカットオフポイントを見いだせなかったため既報⁷²⁾を参考にした。国内第二相試験では 65 歳以上と 65 歳未満の症例で副作用に顕著な差はなかったとされているが、添付文書では高齢者は生理機能が低下していることが多いため、慎重投与する旨が記載されている。また、維持例の減量・中止症例では、体表面積が小さい傾向が見られ、投与量が一律であるため相対的に薬剤曝露が大きくなることが一因と考えられた。また、このことは欧米と比べ日本人で中止・減量例が多くなっている理由の一つと推察される。

エルロチニブは食事内容が吸収に影響するため、食前 1 時間から食後 2 時間までの間は服用を避けることとされている。高脂肪、高カロリーの食事後の服用では最大血中濃度（以下、Cmax）が 約 1.5 倍、曲線下面積（以下、AUC）が約 2 倍に増加した⁷³⁾との報告がある。しかし、本検討では処方せん上、食後や食前などの不適切な指示が 9%に認められた。減量・中止との明らかな関連は見られなかったが、エルロチニブによる皮疹は薬剤曝露（AUC および Cmax）と有意な関連があった⁷⁴⁾とする報告があり、食事の影響で薬剤曝露が増加し、副作用が増強することが懸念されるため、積極的な服薬指導が必要である。用量調節の妥当性は、効果への影響を考慮する必要があるが、本研究では評価はできなかった。しかしながら、国内第二相試験⁶⁹⁾では減量例 25 例中 21 例で、全患者の無進行期間の中央値を超える治療期間であったとされている。また、25mg と低用量でも 72%の奏効率が得られ、効果を維持する症例が報告され、理由としてエルロチニブでは標準量での血中濃度が、類薬のゲフィチニブの約 5 倍高く、標準量の 1/6 である 25mg で同等の血中濃度に達することが推察されている⁷⁵⁾。これらの報告から、減量が必ずしも効果減弱に直結しないものと考えられる。生存期間や QOL を考えるうえで、エルロチニブの服用継続は重要である。国内臨床試験や特定使用成績調査（2007 年 12 月から 2008 年 6 月の症例）と比べ、本研究の症例（2011 年 1 月から 3 月の症例）では減量例が多くなっているが、より多様な患者に投与されるようになり、副作用対策とともに標準量維持に拘らず適宜減量しながら長期継続を図っていく投薬管理の変遷を反映していると推察される。本研究では、特に 65 歳以上では減量を要する例が多く、より厳密なモニタリングが重要であると考えられた。また、処方せん上不適切な服用指示が 9%と予想に反して多いことが明らかとなった。適正使用に向けて、薬・薬連携の強化も含め、積極的な服薬指導が必要である。本研究にて得られた知見は、患者の服薬指導・薬学的ケアのみならず、処方適正化に向けた重要な基礎情報となる。

小括

本章では、非小細胞肺癌に対する分子標的薬であるエルロチニブ（タルセバ®）について処方実態を調査し、中止・減量のリスク因子について検討した。

- 1) 標準量を維持できたのは、初回投与例で 57.0%，維持投与例で 28.8%であり，多くの症例で用量調節を要することが確認された。
- 2) 減量理由は，皮疹や下痢，肝障害が多く，維持投与例では皮疹による減量の割合が多くなっていた。

中止理由は PD が主であった。次いで間質性肺炎 (4.7%) であり，初回投与例 (服用開始 3 か月以内) で発現が多かった。
- 3) 処方せん上不適切な用法指示が全体で 25 例 (9.0%) に認められた。減量・中止との関連は明確ではなかった。
- 4) 初回投与例，維持投与例ともに年齢が 65 歳以上の症例で減量・中止が有意に多かった。また，体表面積が小さい方が減量・中止が多い傾向が見られた。

分子標的薬では，副作用の発現状況を十分にモニタリングし，その傾向や特徴を把握しながら，薬剤の良さを引き出す投与方法や副作用マネジメントにつなげていくことが極めて重要であり，本研究で得られた知見は重要な基本情報となると考えられる。

総括

高度化するがん医療の進歩に伴い、薬剤師の専門性を活かしたより良質かつ安全な医療を提供するという社会的要請の応えるため、がん薬物療法等について高度な知識・技術と臨床経験を備える薬剤師を養成し、国民の医療・健康・福祉に貢献することを目的として、がん専門薬剤師認定制度が制定された。がん専門薬剤師の役割は多岐に渡るが、がん薬物療法の安全性確保、がん薬物療法の最適化、教育と情報提供、臨床薬学的研究の推進に集約される。

本研究では、がん領域における医薬品適正使用の推進を目的とし、①がん薬物療法の安定供給と安全管理、②患者の Quality of Life (QOL) の維持並びに向上のための副作用管理、③経済性も含めたがん化学療法における支持療法の標準化、④医薬品適正使用のための情報提供、の4つの項目について医療薬学的見地から検討した。

第1章では、本邦初の放射線免疫療法薬であるイブリツモマブ・チウキセタン（ゼヴァリン[®]）を対象としてがん薬物療法の安定供給と安全管理について検討した。イブリツモマブ・チウキセタンの標識率と温度に正の相関があることを明らかとし、標識調製時の被曝についての安全性も確認することができた。これにより、より安全で安定した標識調製条件を見いだした。

第2章では、がん化学療法における副作用管理について検討した。第1節では、イブリツモマブ・チウキセタン（ゼヴァリン[®]）の副作用について検討した。ゼヴァリン[®]はその製剤上の特徴から一施設で施行できる症例数が限られることから、副作用に関する報告は少なく、日本人におけるデータは国内第二相試験のみである。本研究では、海

外臨床試験や国内臨床試験での報告と異なり、高齢者においては血小板減少が比較的早期に発現し、**Grade 4** に達する例が多く重篤化する傾向があることを見いだした。また、白血球・好中球減少は遅発的に発現しすることから、入院中の患者教育が重要と考えられた。ゼヴァリン®のような対象患者が限定された薬剤では特に創薬や治験段階では見いだせなかった新しい知見や副作用が市販後に明らかとなることがある。また、治験は限られた条件で実施されるため、実地医療における患者集団を網羅していない。したがって、薬剤師は市販後も副作用の発現状況をモニターし、問題点の抽出や解決方法を検討していくことが極めて重要であり、本検討で得た新知見は、適正使用に向けた基礎情報として有用であると考ええる。

第2節では、経口フッ化ピリミジン系抗がん剤であるティーエスワンによる食欲不振の対策を検討するため、**TS-1** によるラット食欲不振モデルの作成を試みた。明らかな消化管障害がない状況での食欲不振の発現を評価するため、**TS-1** の投与量について検討した。その結果、**15mg/kg** が適切な投与量の候補と考えられた。本モデルによる摂食量の減少や体重増加抑制は、倦怠感、糖吸収、末梢神経障害、消化管障害によるものではないと考えられた。今後、本モデルを用いて **TS-1** による食欲不振の機序の解明と新規支持療法の開発につなげたい。

第3章では、がん化学療法に対する制吐療法について、特に軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法の院内ガイドラインを策定し、処方を標準化することによる臨床効果の検証と経済評価を行った。医師との共同で院内ガイドラインを策定し制吐療法を標準化することで、患者ケアの質を低下させることなくコストを削減できることが示唆された。処方を標準化することは、効果と安全性の向上や業務の効率化のみならず、医療経済の観点からも有用である。医療費が増大し続ける中、国民皆保険を維持しつつ医療の

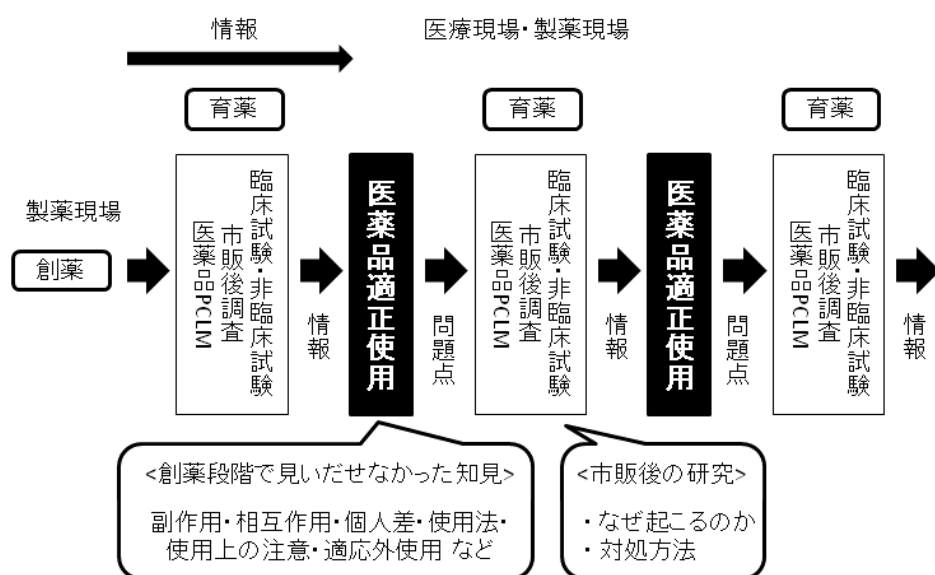
質の向上，効率化を図るためには，チーム医療の中で薬剤師は処方支援等を通じて，安全確保と有効性の向上だけでなく，医療費の削減についても積極的な関与が求められている。本検討では，薬学的視点のみならず経済分析の手法を用いて，処方の標準化とコスト削減につながる新しい知見を得た。また，この結果を踏まえて，より網羅的にエビデンスレベルの高い情報を得るための多施設共同の前向き観察研究に着手することができた。これにより，より最適化された制吐療法が推進され，さらに医療経済面の効果も期待される。

第4章では，医薬品適正使用に向けた処方実態調査として，エルロチニブの処方状況を調査し，中止・減量につながるリスク因子について検討した。その結果，標準量を維持できたのは，初回投与例で57.0%，維持投与例で28.8%であり，多くの症例で用量調節を要することが確認された。また，年齢が65歳以上の症例で減量・中止が有意に多かった。また，体表面積が小さい方が減量・中止が多い傾向が見られた。

近年では，分子標的薬を中心とした新薬は，ドラッグラグの解消に向けて，海外の大規模臨床試験や国際共同治験の結果により承認されるケースが増えている。臨床試験は限られた患者層で実施され，さらに国際共同治験では必ずしも日本人の症例は多くはない。人種の異なる患者に対して同時に試験を実施することで違いが見えやすくなり，その違いを十分踏まえて効率よく試験を進めることが国際共同治験の基本的なスタンスであるはずである。しかしながら，現状では，患者集団によって用法・用量を調整したり，適応を変えるなどの取り組みが積極的にされているとは言い難い。ほとんどの分子標的薬の標準量は日本と欧米で同量であり，本研究でも明らかとなったように，日本人においては標準量を維持できないケースが少なくない。新薬が早期に使用可能となり，治療選択肢が増えること自体は歓迎すべきことであるが，その分情報が少なく，未知の

副作用や実地臨床での患者集団との乖離がある可能性について認識しておく必要がある。したがって、特に新薬については、市販後においても薬剤師主導で注意深く副作用の発現状況をモニターし、治験段階では明らかではなかった問題点を早期に発見し、マネジメントしていくことが重要である。副作用対策や投与方法の工夫のみならず、至適量の再検討が必要となる可能性も考えられ、薬剤師が果たすべき役割は大きい（図1）。

本研究では、安全管理と安定供給、副作用管理、医療経済、処方実態調査による情報提供に関して医薬品適正使用につながる新知見を得た。がん医療においては、依然として多くの解決すべき課題が残されており、がん専門薬剤師は、安全、安心、効果的ながん薬物療法を実践するために一層の貢献が求められている。そのためには、臨床における問題点を抽出し、薬学的な視点から研究を行い、エビデンスを構築していくことが必要である。医療・研究・教育をバランスよく展開し、患者中心の医療の発展に貢献したいと考える。



薬局 2013 Vol.64 No.8, 一部改変

図1. 医薬品適正使用と育薬の位置づけ

参考文献

1. 平成 24 年（2012）人口動態統計（確定数）の概況（厚生労働省）
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/dl/02_kek.pdf
2. T. E. Witzig, L. I. Gordon, *et al.* (2002) Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 2453-2463.
3. T. E. Witzig, I. W. Flinn *et al.* (2002) Treatment with ibritumomab tiuxetan Radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 3262-3269.
4. 遠藤 啓吾, 油野 民雄 ほか：“イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法の適正使用マニュアル 2009 年 9 月第 2 版”, イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法の適正使用マニュアル作成アイソトープ内用療法専門委員会, 日本アイソトープ協会, 東京, 2009, pp.1-83.
5. 絹谷 正剛 (2009)：核医学的観点からゼヴァリン®実施医師にお伝えしたいこと, 血液フロンティア, **19**, 1941-1948.
6. G. Williams, M. R. Palmer, *et al.* (2006) Extravasation of therapeutic yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (zevalin): a case report, *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, **21**, 101-105.
7. 内田 俊樹(2009)：当院におけるゼヴァリン®の使用経験と施設内外における協力体制 (2), 血液フロンティア, **19**, 1933-1940.
8. 鵜池 直邦(2009)：当院におけるゼヴァリン®の使用経験と施設内外における協力体制 (1), 血液フロンティア, **19**, 1923-1932.

9. T. E. Witzig, L. I. Gordon *et al.*(2002) Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 2453-2463.
10. T. E. Witzig, I. W. Flinn *et al.*(2002) Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 3262-3269.
11. T. E. Witzig, C. A. White *et al.*(2003) Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, **21**, 1263-1270.
12. K. Tobinai, T. Watanabe *et al.*:(2009) Japanese phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma, *Cancer Sci.*, **100**, 158-164.
13. C. Emmanouilides (2007) Radioimmunotherapy for non-hodgkin lymphoma : historical perspective and current status, *J. Clin. Exp. Hematop.*, **47**, 43-60.
14. J. Y. Blay, A. L. Cesne *et al.*(1998) A Risk Model for Thrombocytopenia Requiring Platelet Transfusion After Cytotoxic Chemotherapy, *Blood.*, **92**, 405-410.
15. C. Emmanouilides, T. E. Witzig *et al.*(2007) Safety and Efficacy of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan in Older Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma, *Cancer Biother. Radiopharm.*, **22**, 684-691.
16. Nakagawa, M., et al. (2012). "Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma." *Jpn J Radiol* 30(8): 642-647.
17. 乾 明夫 (2009) 癌患者における栄養ケアの実際 -患者と食欲不振栄養- 評価と治療 Vol.26 No.3, 24-29.
18. 中村 博子 他 (2012) がん治療と緩和ケア. 大医会誌 8, (3) 195.

19. 鈴木 薫 他(2009) 有効な薬学的関与に向けたテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム＋シスプラチン併用療法における有害事象に関する検討
日本病院薬剤師会雑誌 第45巻3号 391-394.
20. Sakuramoto, S., et al. (2007). "Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine." *N Engl J Med* 357(18): 1810-1820.
21. Arrieta et al. (2010) Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*,10:50
22. Sasako, M., et al. (2011). "Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer." *J Clin Oncol* 29(33): 4387-4393.
23. Kazuya Sakuma et al. (2010) Alternate-day treatment with S-1 in patients with gastric cancer:a retrospective study of strategies for reducing toxicity.
Int J Clin Oncol 15:166–171.
24. Arai W, Hosoya Y et al.(2008) Comparison of alternate-day versus consecutive-day treatment with S-1: assessment of tumor growth inhibition and toxicity reduction in gastric cancer cell lines in vitro and in vivo. *Int J Clin Oncol* 13:515–520.
25. 嶋田顕 他 (2003) 悪心・嘔吐,食欲不振, 癌と化学療法 30(6): 760-764.
26. 諏訪直子 他 (2002) 緩和医療におけるステロイドの役割, 総合臨牀 51(12): 3301-3302.
27. Loprinzi CL et al. (1999) Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol*. 17(10):3299-306.

28. Mantovani G et al. (1998) Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia : role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 9: 99-106.
29. MacDonald N (2005) Anorexia-cachexia syndrome. *Eur J Palliative Care* 12(Suppl): 8s-14s
30. 坂牧純夫 他 (2007) 臨床腫瘍学からみた緩和ケア 日本臨床 65(1): 69 -75.
31. Mera T et al.(2007) Effects of mosapride citrate on gastrointestinal symptoms in anorexia nervosa. *Journal of Psychosomatic Medicine on Digestive Diseases* 14(1): 41-45
32. Takeda H, Sadakane C et al.(2008) Rikkunshito, an Herbal Medicine, Suppresses Cisplatin-Induced Anorexia in Rats Via 5-HT₂ Receptor Antagonism. *Gastroenterology* ;134:2004-2013
33. 中村 博子 他 (2012) がん患者の食欲不振におけるオランザピンの効果
日医大医会誌 8 (3) 195-198.
34. Navari RM et al. (2010) Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer*. 18(8):951-6.
35. 伊藤 敬雄 他 がん患者の食欲低下と吐き気に対する Mirtazapine (本邦未承認)
の有用性の検討—Memorial Sloan-Kettering Cancer Center での臨床から—
Jpn J Cancer Chemotherapy: 623-626, April, 2009
36. 柴原 弘明 他 S-1 療法中の嘔気と食欲低下に対し低用量 Mirtazapine で著効が
得られた 1 例 *Jpn J Cancer Chemother* 39 (1) : 143—145 , January , 2012.
37. Yoshikawa, T., et al. (2012). "A comparison of multimodality treatment: two and four courses of neoadjuvant chemotherapy using S-1/CDDP or S-1/CDDP/docetaxel followed by surgery and S-1 adjuvant chemotherapy for macroscopically resectable serosa-positive gastric cancer: a randomized phase II trial (COMPASS-D trial)."
Jpn J Clin Oncol 42(1): 74-77.

38. Berard CM and Mahoney CD (1995) Cost-reducing treatment algorithms for antineoplastic drug-induced nausea and vomiting. *Am J Health-Syst Pharm* 52: 1879-1885
39. Dranitsaris G, Warr D, Puodziunas A (1995) A randomized trial of the effects of pharmacist intervention on the cost of antiemetic therapy with ondansetron. *Support Care Cancer* 3: 183-189
40. Nolte MJ, Berkery R, Pizzo B et al (1998) Assuring the optimal use of serotonin antagonist antiemetics: the process for development and implementation of institutional antiemetic guidelines at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 16: 771-778
41. Brown RS, Brown TK, Hoare D et al (1998) An audit of antiemetic use with CMF chemotherapy. *Clin Oncol* 10: 313-317
42. Engstrom C, Hernandez I, Haywood J et al (1999) The efficacy and cost effectiveness of new antiemetic guidelines. *Oncol Nurs Forum* 26: 1453-1458
43. Walker PC, Biglin KE, Constance TD et al (2001) Promoting the use of oral ondansetron in children receiving cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 58: 598-602
44. Dranitsaris G, Leung P, Warr D (2001) Implementing evidence based antiemetic guidelines in the oncology setting: results of a 4-month prospective intervention study. *Support Care Cancer* 9: 611-618
45. McCune JS, Oertel MD, Pfeifer D et al (2001) Evaluation of outcomes in converting from intravenous ondansetron to oral granisetron: an observational study. *Ann Pharmacother* 35: 14-20
46. Steiner MA, Yorgason RZ, Vermeulen LC et al (2003) Patient outcomes after therapeutic interchange of dolasetron for granisetron. *Am J Health-Syst Pharm* 60: 1023-1028
47. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al (2006) American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 24: 2932-2947

48. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al (1999) Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 17: 2971-2994
49. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (2006) Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol 17: 20-28
50. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. V.2.2010.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf. Accessed 17 June 2010
51. Herrstedt J, Aapro MS, Smyth JF et al (1998) Corticosteroids, dopamine antagonists and other drugs. Support Care Cancer 6: 204-214
52. Braithwaite SS, Barr WG, Rahman A et al (1998) Managing diabetes during glucocorticoid therapy. How to avoid metabolic emergencies. Postgrad Med 104: 163-176
53. Italian Group for Antiemetic Research (2004) Cancer patients submitted to innovative chemotherapeutic agents of intermediate emetic potential: antiemetic prescriptions and incidence of emesis. Tumori 90: 103-106
54. Tonato, M., et al. (2005). "Emesis induced by low or minimal emetic risk chemotherapy." Support Care Cancer 13(2): 109-111.
55. Molassiotis A, Saunders MP, Valle J et al (2008) A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. Support Care Cancer 16: 201-208.
56. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ et al (2005) Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emeticity: An update. Support Care Cancer 13: 80-84.

57. Kataoka A, Ohno S, Sagara Y et al (2005) Team approach to providing the multidisciplinary medical treatment derived by the patients and their family.
Breast Cancer 12: 21-25.
58. The Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications. Basic Survey on Wage Structure 2008.
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001022183&cycode=0>. Accessed 17 June 2010 (in Japanese)
59. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al (2006) Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 24: 5664-5671
60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. V.2.2010.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Accessed 17 June 2010
61. Vardy J, Chiew KS, Galica J et al (2006) Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. Br J Cancer 94: 1011-1015.
62. Italian Group for Antiemetic Research (2004) Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamid. J Clin Oncol 22:725-729.
63. Suminaga M, Furue H, Taguchi T et al (1992) Clinical evaluation of ondansetron (injection of a single intravenous dose) against nausea and emesis associated with anti-cancer drugs-dose-finding study in patients receiving cisplatin.
Gan To Kagaku Ryoho 19: 1333-1345 (in Japanese)
64. Burmeister, H., et al. (2012). "Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting."
Support Care Cancer 20(1): 141-147.

65. Jones, S. E., et al. (2005). "Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer." *J Clin Oncol* 23(24): 5542-5551.
66. Kudoh, S., et al. (2006). "Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904)." *J Clin Oncol* 24(22): 3657-3663.
67. Nabholz, J. M., et al. (1999). "Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group." *J Clin Oncol* 17(5): 1413-1424.
68. F.A.Shepherd, J.R.Pereira et al. (2005).Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer, *N. Eng. J. Med.*, 353, 123-132.
69. 岡本浩明, 渡辺古志郎ほか: 日本人進行性非小細胞肺癌患者におけるエルロチニブ単剤療法の第二相試験統合解析, *日本呼吸器学会雑誌*, 3, 190-196(2012).
70. A.Bezjak, D.Tu et al. (2006).Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: Quality of life analysis of the national cancer institute of Canada clinical trials group study BR.21, *J. Clin. Oncol.*, 24, 383-3837.
71. B. Wacker, T.Nagrani et al. (2007).Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies, *Clin. Cancer Res.*, 13, 3913-3921.
72. 三露久生, 尾上雅英ほか (2010) エルロチニブ服用継続に影響を及ぼす因子の探索, *日本病院薬剤師会雑誌*, 46, 1653-1656.
73. J. Ling, S. Fettner et al.(2008) Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals, *Anticancer Drugs*, 19, 209-216.

74. J.F.Lu, S.M.Eppler et al.(2006) Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer, Clin. Pharmacol. Ther., 80, 136-145.
75. W.L. Yeo, G. J. Riely et al.(2010) Erlotinib at a Dose of 25 mg Daily for Non-small Cell Lung Cancers with EGFR Mutations, J. Thoracic Oncol., 5, 1048-1053.

構成した論文

第1章 医薬品の安定供給と安全管理

イブリツモマブチウキセタン（ゼヴァリン®）による放射免疫療法における標識調製条件の最適化

イットリウム 90 標識イブリツモマブ・チウキセタン（ゼヴァリン）の標識調製条件の最適化に向けた実態調査

林 稔展, 阿部 元昭, 清水 裕彰, 大久保 博史, 中川 誠, 鵜池 直邦, 富澤 達

日本病院薬剤師会雑誌, 46 (7) 969-973, 2010

第2章 がん薬物療法の副作用管理

イブリツモマブチウキセタン（ゼヴァリン®）による放射免疫療法における副作用解析

イットリウム 90 標識イブリツモマブ・チウキセタン（ゼヴァリン）による放射免疫療法の副作用解析

林 稔展, 阿部 元昭, 清水 裕彰, 大久保 博史, 中川 誠, 鵜池 直邦, 富澤 達

日本病院薬剤師会雑誌, 46 (7) 959-962, 2010

Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma.

Nakagawa M, Uike N, Choi I, Hayashi T, Uehara S.

Jpn J Radiol. 30, 642-647 2012

第3章 医療経済学的検討

軽度催吐リスク化学療法に対する制吐療法の院内統一による臨床効果の検証及び経済評価

Implementation of institutional antiemetic guidelines for low emetic risk chemotherapy with docetaxel: A clinical and cost evaluation.

Toshinobu Hayashi, Hiroaki Ikesue, Taito Esaki, Motoaki Abe, Mami Fukazawa, Shinji Ohno, Taturu Tomizawa, Ryoza Oishi

Support Care Cancer, 20 1805-1810 2012

第4章 適正使用推進に向けた処方実態の調査

エルロチニブの投与量並びに適正使用に関する実態調査

エルロチニブの投与量並びに適正使用に関する多施設共同実態調査

林 稔展, 北岡 朋子, 宇都 直哉, 平賀 元, 近藤 元三, 大坪 泰昭, 政 賢悟,
合澤 啓二, 松田 俊之, 小早川 高德, 濱田 哲暢, 松永 尚, 寺田 智祐, 齋藤 秀
之

日本病院薬剤師会雑誌, 49 (6) 1-5, 2013

謝辞

本稿を終えるにあたり、終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室の藤原道弘名誉教授、福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室の岩崎克典教授、福岡大学薬学部実務薬剤学教室の二神幸次郎教授、神村英利教授に深甚なる謝辞を表します。また、大学院入学時より研究指導のみならず多くのご助言とご協力、終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室の三島健一准教授に謹んで深謝の意を表します。

福岡大学薬学部実務薬剤学教室の松尾宏一准教授には、大学院入学に当たってのご助言と研究遂行に当たり多くのご助言とご協力を賜り、また公私ともに大変お世話になりました。深く感謝いたします。

本研究遂行に当たり、抗がん剤研究チームとして実験動物モデルの作成に多大なご助言とご指導を賜りました入江圭一博士に深く感謝いたします。さらに実験動物モデルの作成に多大なご協力をいただきました原暦氏、山下郁太氏、吉武摩耶氏、井上宗一郎氏、明瀬孝之氏、岩橋理紗氏、寺岡里織氏並びに福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室の皆様

に心より感謝いたします。